

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Συνδυασμός φωτοκαταλυτικών μετασχηματισμών για τη σύνθεση
ετεροκυκλικών αζωτούχων ενώσεων**

ΜΠΟΣΒΕΛΗ ΑΡΤΕΜΙΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: **Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2023

**UNIVERSITY OF CRETE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**



DOCTORAL DISSERTATION

**Combining photocatalytic transformations for the synthesis of
heterocyclic *N*-containing compounds**

BOSVELI ARTEMIS

Supervisor: **Vassilikogiannakis Georgios**

HERAKLION 2023

*Στους γονείς μου,
Δαμιανό και Ελένη*

Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Επιβλέπων)

Στρατάκης Εμμανουήλ

Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Νεοχωρίτης Κωνσταντίνος

Μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σμόνου Ιουλία

Καθηγήτρια Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Σπύρος Απόστολος

Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Παυλίδης Ιωάννης

Μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ελευθεριάδης Νικόλαος

Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την απαραίτητη υλικοτεχνική υποδομή που μου παρείχε καθώς και το σύνολο των αξιόλογων καθηγητών του. Η μεταξύ τους συνεργασία και οι γνώσεις τους είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την κατάταξη του εν λόγω τμήματος ανάμεσα στα καλύτερα της χώρας.

Ο άνθρωπος που αναμφίβολα θέλω πρωτίστως να ευχαριστήσω είναι ο επιβλέπων καθηγητής μου, Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος. Καθ' όλη την διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής βρισκόταν συνεχώς στο πλάι μου τόσο σαν επιστήμονας όσο και σαν άνθρωπος. Το ενθαρρυντικό του πνεύμα, η αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε και η αμείωτη προσπάθειά του για τη μετάδοση γνώσεων είναι χαρακτηριστικά που εκτιμώ και αδιαμφισβήτητα θα θυμάμαι σε όλη την μελλοντική μου πορεία. Η συνεργασία μας ήταν εξαιρετικά εποικοδομητική και το ενδιαφέρον του για την πρόοδό μου πραγματικά συνεχόμενο. Για όλα τα παραπάνω τον ευχαριστώ μέσα από την καρδιά μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Στρατάκη Εμμανουήλ και τον Μόνιμο Επίκουρο Καθηγητή Νεοχωρίτη Κωνσταντίνο, που δέχτηκαν να γίνουν μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου και για το χρόνο που αφιέρωσαν στην διατριβή μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής την Καθηγήτρια Σμόνου Ιουλία, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Σπύρο Απόστολο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παυλίδη Ιωάννη και τον Επίκουρο Καθηγητή Ελευθεριάδη Νικόλαο για την αξιολόγηση της διατριβής καθώς οι υποδείξεις τους βοήθησαν στην βελτίωση της.

Ένα μεγάλο ξεχωριστό ευχαριστώ οφείλω στον εξαιρετικό ερευνητή Δρ. Καλαϊτζάκη Δημήτριο, ο οποίος υπήρξε καθημερινά δίπλα μου πρόθυμος να μοιράζεται αστείρευτα τις διευρυμένες γνώσεις του σε θεωρητικό και πειραματικό επίπεδο. Υπήρξε ανεξάντλητη πηγή ιδεών και καθοδήγησης σε κάθε μου βήμα και σε όλες ανεξαιρέτως τις ερευνητικές μου εργασίες. Μου έμαθε πως να διαμορφώνω την σκέψη μου αποτελεσματικά, γρήγορα και οργανωμένα.

Ένα ιδιαίτερο μεγάλο ευχαριστώ στην Δρ. Montagnon Tamsyn για όλες τις συμβουλές που μου πρόσφερε απλόχερα και ανιδιοτελώς. Η πολυετής της εμπειρία και οι καθημερινές συζητήσεις μας με έκαναν πάντα να σκέφτομαι ορθότερα και να δουλεύω με λιγότερο άγχος και περισσότερη αυτοπεποίθηση. Οι αποτελεσματικές διδακτικές μέθοδοι που χρησιμοποιεί σε συνδυασμό με τις γνώσεις της στους μηχανισμούς αντιδράσεων μου δίδαξαν πολλά και με έκαναν καλύτερη ερευνήτρια.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τα νεότερα μέλη της ομάδας μας: Ζαχίλα Ιωάννη και Παπαδόπουλο Ιωάννη για την ατμόσφαιρα συνεργασίας και ομαδικότητας. Ήταν χαρά μου να έρχομαι κάθε μέρα στο εργαστήριο και να συνεργάζομαι επιτυχώς μαζί τους.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω από τις ευχαριστίες μου τα παλαιότερα μέλη της ομάδας μας: Δρ. Σοφιαδή Μανόλη, Γκριμπούρα Νεφέλη, Καμπουρόπουλο Ιωάννη, Χότζα Στέλλα, Αποστολίνα Λαμπρινή-Παναγιώτα, Σαρρή Ιωάννη, Σφακιανάκη Πόπη, Προφυλλίδου Αντωνία και Καμπουρλίδη Γεώργιο. Όλοι τους συνέβαλλαν στη δημιουργία ενός εξαιρετικά φιλικού εργασιακού και διδακτικού περιβάλλοντος με σκοπό την σωστή εκμάθηση της οργανικής χημείας και την έρευνα σε εξαιρετικά υψηλό επίπεδο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους Γκριμπούρα Νεφέλη και Καμπουρόπουλο Ιωάννη για την ερευνητική μας άψογη συνεργασία στην τελευταία δουλειά της εν λόγω διατριβής, η οποία αποτελεί και το τέταρτο κεφάλαιο. Το πρώτο μέρος αυτής της δουλειάς έχει παρουσιαστεί στην μεταπτυχιακή διατριβή της Γκριμπούρας Νεφέλης.

Ευχαριστώ τον Δρ. Χαραλαμπίδη Γεώργιο, τον Νικολουδάκη Μάνο και τον καθηγητή Κουτσολέλο Αθανάσιο για την πολύτιμη βοήθεια τους με τα πειράματα της ηλεκτροχημείας και Stern-Volmer. Επιπρόσθετα, ευχαριστώ τον Μαρματάκη Κωνσταντίνο και τον Κουντουράκη Νικόλαο για τη λήψη των μετρήσεων μάζας υψηλής ανάλυσης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλα τα μέλη του τομέα της οργανικής χημείας για το όμορφο κλίμα όλα αυτά τα χρόνια. Ειδικότερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Βουτυρίτσα Έρρικα, την Δρ. Λουκά Αναστασία, τον Δρ. Γρυπάρη Χάρη, τον Δρ. Θεοδώρου Αλέξη και τον Υπ. Διδάκτορα Τσοπανάκη Βασίλειο για όλες τις πολύτιμες συμβουλές τους. Υπήρξαν συνάδερφοι που συνυπήρξαμε αρμονικά και εποικοδομητικά από τα χρόνια του μεταπτυχιακού μου μέχρι και σήμερα και μας συνδέουν πλέον σχέσεις φιλίας και εκτίμησης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους πιο αγαπημένους μου ανθρώπους που με στηρίζουν, είναι εκεί όποτε τους χρειάζομαι και είναι υπεύθυνοι για τον χαρακτήρα μου και την μέχρι τώρα πορεία μου. Ευχαριστώ ολόψυχα τους γονείς μου, Δαμιανό και Ελένη, που μου έμαθαν να λειτουργώ και να πράττω με δύναμη και επιμονή, έχοντας πάντα σαν γνώμονα την κριτική και ελεύθερη σκέψη. Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω και την υπόλοιπη οικογένειά μου: τα αδέρφια μου Νέλλη και Βασίλη, τους παππούδες μου Ειρήνη και Βασίλη, τις θείες μου Κική και Μαίρη, τα ξαδέρφια μου Γιώργο, Βασίλη και Ειρήνη και τους νονούς μου Νίκο και Σοφία. Όλοι οι παραπάνω άνθρωποι με στηρίζουν από μακριά και μου δείχνουν την τεράστια αγάπη τους με κάθε τρόπο και σε κάθε στιγμή.

Η εργασία αυτή χρηματοδοτήθηκε από:

- Την Ελληνική Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) μέσω του προγράμματος επιβράβευσης με ΚΑ: 4143 και ΚΑ: 4154 (03/2020-12/2021).
- Το πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ – ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ που συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία (ΕΠΑνΕΚ, κωδικός έργου: Τ2ΕΔΚ-02364).

Τους ευχαριστώ θερμά.



ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Άρτεμις Μπόσβελι

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ: Ελληνική **ΤΗΛ:** (+30)-6940867797
ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 22 Απριλίου 1994 **E-MAIL:** artemis_mposveli@yahoo.gr
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Καβάλα, Ελλάδα **ΦΥΛΟ:** Θήλυ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2019 – σήμερα: **Διδακτορικές Σπουδές** στην Οργανική Χημεία στο Πανεπιστήμιο Κρήτης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γεωργίου Βασιλικογιαννάκη με τίτλο διατριβής: Συνδυασμός φωτοκαταλυτικών μετασχηματισμών για τη σύνθεση ετεροκυκλικών αζωτούχων ενώσεων.
- 2017 – 2019: **Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης** στο Πανεπιστήμιο Κρήτης στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα» υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Παντελή Ν. Τρικαλίτη με τίτλο διατριβής: Σχεδιασμός και ανάπτυξη καινοτόμων ναυοπωδών ομοιοπολικών οργανικών σκελετών.
- 2012 – 2017: **Πτυχίο Χημείας** στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Εκπόνηση διπλωματικής εργασίας υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Γεώργιου Γάλλιου με τίτλο: Αποικοδόμηση αποβλήτων βαφείου με ηλεκτροχημική οξειδωση.

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Οκτ 2016 – Μαρ 2017: **Πρακτική Άσκηση στην Bayer AG**, Βούπερταλ (Γερμανία) υπό την επίβλεψη του Δρ. Hartmut Schirok και του Δρ. Αλέξανδρου Βακαλόπουλου, Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας και Οργανικής Σύνθεσης.
- Οκτ 2013 – Ιαν 2014: **Πιστοποίηση στην Παραγωγή Φαρμακευτικών Φυτών και Αιθέριων Ελαίων** μέσω παρακολούθησης δια βίου προγράμματος μάθησης του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Ιουλ 2022: Βραβείο στον διαγωνισμό “3M Thesis – Η διατριβή μου σε 3 λεπτά” του Πανεπιστημίου Κρήτης (2^η θέση).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Apostolina, L-P.;⁺ **Bosveli, A.**;⁺ Profyllidou, A.; Montagnon, T.; Tsopanakis, V.; Kaloumenou, M.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. “Multi-photocatalyst cascades: From simple furans to fused butyrolactones and substituted cyclopentanones” *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8786.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03513>

[⁺] **These authors contributed equally to this work.**

2. Kalaitzakis, D.;⁺ **Bosveli, A.**;⁺ Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “Sequential visible light-induced reaction using different photocatalyst: Transformation of furans into 2-pyridones via γ -lactams using a new ring expansion reaction” *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200322.

<https://doi.org/10.1002/chem.202200322>

[⁺] **These authors contributed equally to this work.**

[HIGHLIGHTED in *Synfacts* **2022**, *18*, 0609]

3. Hoxha, S.; Kalaitzakis, D.; **Bosveli, A.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “One-Pot Transformation of Furans into 1-Azaspirocyclic Alkaloid Frameworks Induced by Visible Light” *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5354.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01661>

4. **Bosveli, A.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. “Eosin: a versatile organic dye whose synthetic uses keep expanding” *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3303. <https://doi.org/10.1039/D1OB00301A>

5. Kalaitzakis, D.; **Bosveli, A.**; Sfakianaki, K.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “Multi-Photocatalyst Cascades: Merging Singlet Oxygen Photooxygenations with Photoredox Catalysis for the Synthesis of Alkaloid

Frameworks” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4335. <https://doi.org/10.1002/anie.202012379>

6. Angeli G. K.; Loukopoulos, E.; Kouvidis, K.; **Bosveli, A.**; Tsangarakis, C.; Tylianakis, E.; Froudakis, G.; Trikalitis, P. N. “Continuous Breathing Rare-Earth MOFs Based on Hexanuclear Clusters with Gas Trapping Properties” *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10250. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03762>

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Κατά την περίοδο 2018-2021, για πέντε εξάμηνα, βοηθός στα προπτυχιακά εργαστήρια Οργανικής Χημείας I και Οργανικής Χημείας II (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης).

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Bosveli A.**, Oral presentation at *8th Chemistry Symposium in memory of Dr. Maria Hatzimarinaki*, University of Crete (Greece), November 26, **2022**. “Combination of photocatalytic reactions in organic synthesis”
2. **Bosveli A.**; Trikalitis P. N., Oral presentation at *21^o Chemistry Postgraduate Conference*, University of Crete (Greece) May 17-19, **2019**. “Design and development of innovative nanoporous covalent organic frameworks”.

ΓΛΩΣΣΕΣ

Ελληνικά: Μητρική

Αγγλικά: Certificate of Proficiency **C2** from the University of Michigan

Γερμανικά: Zertifikat **B2** from the Goethe Institute

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

ECDL- European Computer Driving Licence (Microsoft Office: Word, Excel, PowerPoint, Concepts of IT, Information and Communication)

CURRICULUM VITAE

Artemis Bosveli

NATIONALITY:	Greek	TEL:	(+30)-6940867797
DATE OF BIRTH:	April 22 nd 1994	E-MAIL:	artemis_mposveli@yahoo.gr
PLACE OF BIRTH:	Kavala, Greece	GENDER:	Female

EDUCATION

2019– today: **Ph.D.** in Organic Chemistry at the University of Crete (Greece) under the supervision of Prof. Georgios Vassilikogiannakis; thesis title – Combining photocatalytic transformations for the synthesis of heterocyclic *N*-containing compounds.

2017–2019: **Master’s Degree** in Isolation and Synthesis of Natural Products with Biological Activity at the University of Crete (Greece) under the supervision of Prof. Pantelis N. Trikalitis; thesis title – Design and development of innovative nanoporous covalent organic frameworks.

2012–2017: **B.Sc.** in Chemistry at the Aristotle University of Thessaloniki (Greece). Diploma Thesis under the supervision of Prof. Georgios Gallios; thesis title – Degradation of dye waste by electrochemical oxidation.

FURTHER EXPERIENCE

- Oct 2016 – Mar 2017: **Internship at Bayer AG**, Wuppertal (Germany) under the supervision of Dr. Hartmut Schirok and Dr. Alexandros Vakalopoulos, Department of Pharmaceutical Chemistry and Organic Synthesis.
- Oct 2013 – Jan 2014: **Certificate in Production of Medicinal Plants and Essential Oils**
Aristotle University of Thessaloniki (Greece).

AWARDS

- Jul 2022: **Award for the Three Minutes Thesis (3MT) Competition** of University of Crete (2nd place).

PUBLICATIONS

1. Apostolina, L-P.;⁺ **Bosveli, A.**;⁺ Profyllidou, A.; Montagnon, T.; Tsopanakis, V.; Kaloumenou, M.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. “Multi-photocatalyst cascades: From simple furans to fused butyrolactones and substituted cyclopentanones” *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8786.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03513>

[⁺] **These authors contributed equally to this work.**

2. Kalaitzakis, D.;⁺ **Bosveli, A.**;⁺ Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “Sequential visible light-induced reaction using different photocatalyst: Transformation of furans into 2-pyridones via γ -lactams using a new ring expansion reaction” *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200322.

<https://doi.org/10.1002/chem.202200322>

[⁺] **These authors contributed equally to this work.**

[HIGHLIGHTED in *Synfacts* **2022**, *18*, 0609]

3. Hoxha, S.; Kalaitzakis, D.; **Bosveli, A.**; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “One-Pot Transformation of Furans into 1-Azapirocyclic Alkaloid Frameworks Induced by Visible Light” *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5354.

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01661>

4. **Bosveli, A.**; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. “Eosin: a versatile organic dye whose synthetic uses keep expanding” *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3303. <https://doi.org/10.1039/D1OB00301A>

5. Kalaitzakis, D.; **Bosveli, A.**; Sfakianaki, K.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “Multi-Photocatalyst Cascades: Merging Singlet Oxygen Photooxygenations with Photoredox Catalysis for the Synthesis of Alkaloid Frameworks” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4335. <https://doi.org/10.1002/anie.202012379>

6. Angeli G. K.; Loukopoulos, E.; Kouvidis, K.; **Bosveli, A.**; Tsangarakis, C.; Tylanakis, E.; Froudakis, G.; Trikalitis, P. N. “Continuous Breathing Rare-Earth MOFs Based on Hexanuclear Clusters with Gas Trapping Properties” *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10250. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03762>

TEACHING EXPERIENCE

During the period 2018-2021, for five whole semesters, I was a Teaching Assistant in the undergraduate laboratories that supported the courses Organic Chemistry I and Organic Chemistry II (Department of Chemistry, University of Crete).

CONFERENCE PRESENTATIONS

1. **Bosveli A.**, Oral presentation at *8th Chemistry Symposium in memory of Dr. Maria Hatzimarinaki*, University of Crete (Greece), November 26, **2022**. “Combination of photocatalytic reactions in organic synthesis”
2. **Bosveli A.**; Trikalitis P. N., Oral presentation at *21^o Chemistry Postgraduate Conference*, University of Crete (Greece) May 17-19, **2019**. “Design and development of innovative nanoporous covalent organic frameworks”.

LANGUAGES

Greek: Mother tongue

English: Certificate of Proficiency **C2** from the University of Michigan

German: Zertifikat **B2** from the Goethe Institute

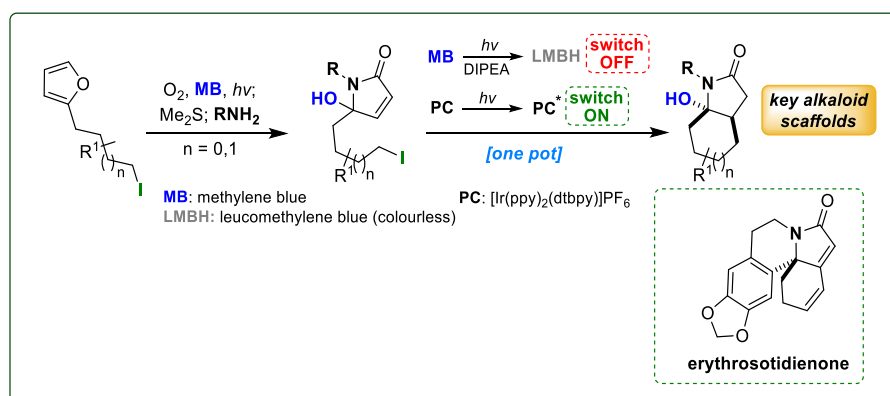
SKILLS

ECDL- European Computer Driving Licence (Microsoft Office: Word, Excel, PowerPoint, Concepts of IT, Information and Communication)

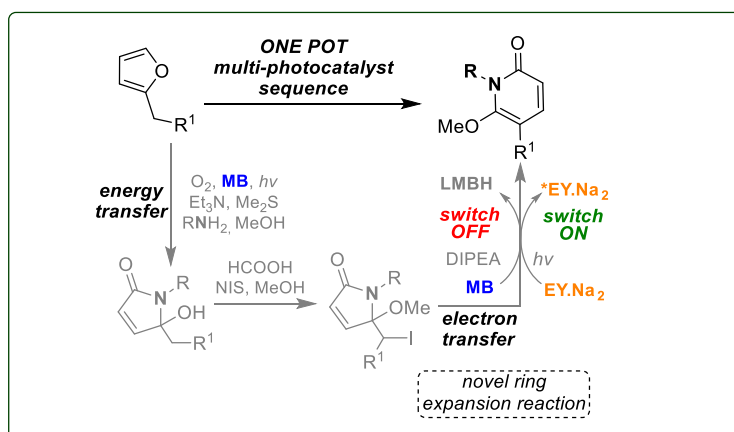
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται τρεις φωτοκαταλυτικές μεθοδολογίες για τη σύνθεση χρήσιμων ετεροκυκλικών αζωτούχων ενώσεων. Κοινό χαρακτηριστικό των μεθοδολογιών είναι ο καινοτόμος συνδυασμός δύο διαφορετικών φωτοκαταλυτών σε διεργασία μίας φιάλης (one pot). Σκοπός είναι τα τελικά επιθυμητά προϊόντα να συντεθούν μέσω αλληπάλληλων φωτοχημικών αντιδράσεων χωρίς τον καθαρισμό των ενδιάμεσων, ξεκινώντας από απλά φουράνια. Ένα δεύτερο κοινό χαρακτηριστικό είναι η αξιοποίηση του πράσινου και βιώσιμου οξειδωτικού, οξυγόνου απλής κατάστασης, για τη σύνθεση των πρόδρομων ενώσεων.

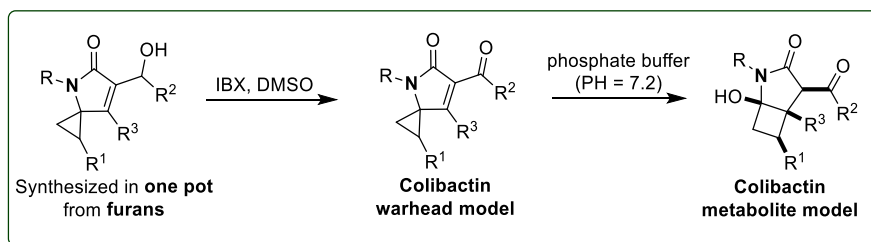
Στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζεται η σύνθεση πολυκυκλικών ενώσεων που ανήκουν στην υποκατηγορία αλκαλοειδών Ερυθρίνα. Κατά την πρώτη φωτοκαταλυόμενη διαδικασία παράγεται οξυγόνο απλής κατάστασης μέσω μεταφοράς ενέργειας. Κατά τη δεύτερη φωτοκαταλυόμενη διαδικασία πραγματοποιείται η επιθυμητή κυκλοποίηση που δίνει το βασικό σκελετό των αλκαλοειδών μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίου και μηχανισμού ριζών. Παρουσιάζεται για πρώτη φορά η στρατηγική συνδυασμού δύο διαφορετικών φωτοκαταλυτών για την πραγματοποίηση μια σειράς αντιδράσεων σε ένα μόνο συνθετικό στάδιο. Ο πρώτος φωτοκαταλύτης MB (μπλε του μεθυλενίου) απενεργοποιείται με την βοήθεια της βάσης DIPEA, αφού ολοκληρώσει τον σκοπό του. Έπειτα, δρα ο δεύτερος φωτοκαταλύτης ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) προς το σχηματισμό των τελικών επιθυμητών ενώσεων. Η αύξηση της μοριακής πολυπλοκότητας είναι ραγδαία καθώς από σχεδόν επίπεδα μόρια ανοικοδομήθηκαν τρισδιάστατες δομές, όπως το φυσικό προϊόν *Erythrosotidienone*, που συντέθηκε για πρώτη φορά σε δύο βήματα, και η πρόδρομη ένωση του φυσικού προϊόντος *Erysotramidine*.



Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται μία νέα επέκταση δακτυλίου ξεκινώντας από πενταμελείς γ -λακτάμες προς εξαμελείς 2-πυριδόνες. Η συγκεκριμένη μετατροπή γίνεται μέσω ριζών και έχει παρατηρηθεί σε ένα τελικό στάδιο οξειδωσης στο μεταβολισμό κάποιων φυτοπαθολογικών μυκήτων. Όλες οι διεργασίες μπορούν να πραγματοποιηθούν και σε μία φιάλη (one pot) συνδυάζοντας δύο διαφορετικούς φωτοκαταλύτες. Για την δεύτερη φωτοκατάλυση χρησιμοποιείται εκτός από ιρίδιο και η οργανική χρωστική εωσίνη (eosin, EY). Ο συγκεκριμένος οργανικός φωτοκαταλύτης έχει χαμηλές αναγωγικές δυνατότητες και η αναγωγική απόσπαση του ιωδίου από την εωσίνη δεν είναι ευρέως γνωστή. Παρουσιάζεται η ικανότητα της εωσίνης να πραγματοποιεί την επιθυμητή αναγωγική διάσπαση C-I, μόνο όταν υπάρχει μια μεθόξυ ομάδα σε β -θέση ως προς το ιώδιο, η οποία έχει ενεργοποιητικό ρόλο.



Στο Κεφάλαιο 4, αναφέρεται η σύνθεση μιας σειράς ενώσεων που αποτελούν δομικά ανάλογα της κολιμπακτίνης με σκοπό τη διερεύνηση δύο βασικών μηχανισμών που σχετίζονται με αυτήν. Αρχικά, δίνεται μια εξήγηση γιατί η κεφαλή της κολιμπακτίνης κάποιες φορές υφίσταται μια αντίδραση επέκτασης δακτυλίου προς σχηματισμό συμπυκνωμένων κυκλοβουτανικών προϊόντων, ενώ άλλες φορές πραγματοποιείται προσθήκη πυρηνόφιλων απευθείας στον κυκλοπροπανικό δακτύλιο, όπως στην περίπτωση αλληλεπίδρασης με το DNA. Τέλος, παρέχονται ορισμένες ενδείξεις ότι ο $Cu(II)$ που χηλικοποιείται με την κολιμπακτίνη, καταλύει μια σημαντική οξείδωση του προϊόντος προσθήκης κολιμπακτίνης-DNA. Ο $Cu(I)$ που παράγεται μπορεί να παίζει ρόλο στην διάνοιξη της διπλής έλικας του DNA.

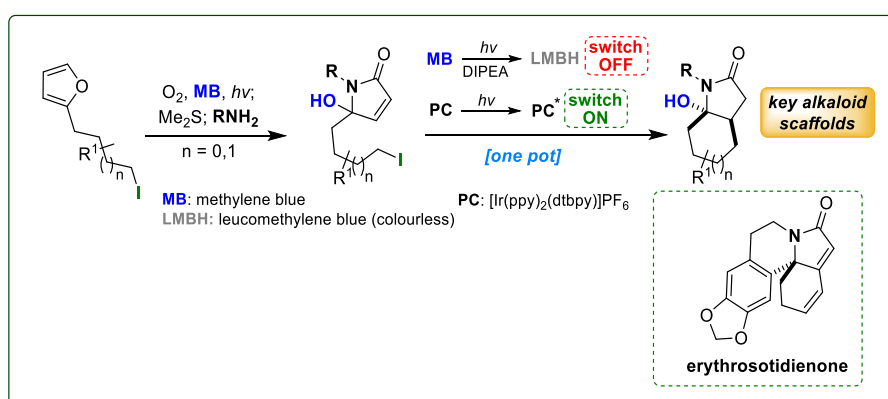


Λέξεις κλειδιά: φωτοκατάλυση, διαδοχικές φωτοκαταλυτικές διεργασίες, οξυγόνο απλής κατάστασης, μπλε του μεθυλενίου, φουράνια, διεργασίες μίας φιάλης, γ-λακτάμες, σύνθεση αλκαλοειδών, Ερυθρίνα, εωσίνη, επέκταση δακτυλίου, 2-πυριδόνες, κολιμπακτίνη.

ABSTRACT

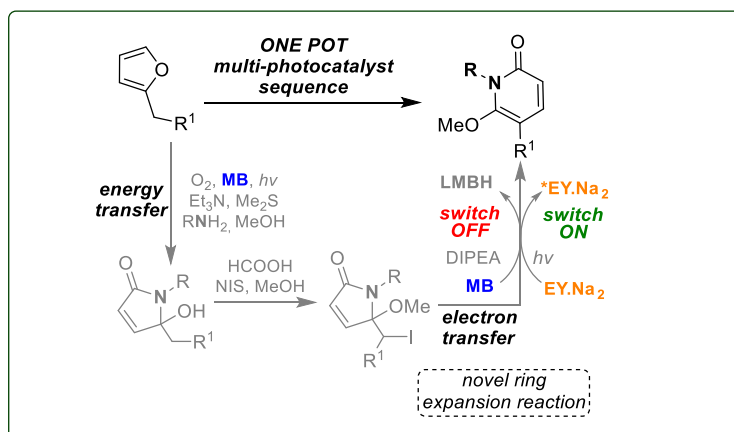
In this dissertation, three photocatalytic methodologies yielding synthetically useful heterocyclic *N*-containing compounds are described. A common feature of these methodologies is the use of a new strategy wherein two different photocatalysts are combined in a single synthetic operation (one pot). The main goal is the development of photocascades that rapidly transform simple and readily accessible furan substrates into polycyclic products, without the need to purify the intermediates. Another common feature is the exploitation of the green and sustainable reagent, singlet oxygen, for the preparation of the precursors.

In Chapter 2, the synthesis of polycyclic alkaloid frameworks or erythrina natural products is presented. The sequence developed makes use of photocatalyzed energy transfer processes to generate singlet oxygen and set up the substrates for the second photocatalyzed reaction, wherein electron transfer generates carbon-centered radicals for cyclizations that give the final bicyclic products. The use of an innovative strategy where two different photocatalysts are combined in a single synthetic operation (one pot) is described. The first dye (methylene blue) can be deactivated (switched off) by DIPEA after its role has been completed so that a second photocatalyst ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) can take over to generate radicals which give the final complex frameworks. Starting from essentially flat molecules, a rapid increase in molecular complexity takes place yielding three-dimensionally complex structures, such as, the erythrina alkaloid *Erythrosotidienone* and the common intermediate for the synthesis of *Erysotramidine*.

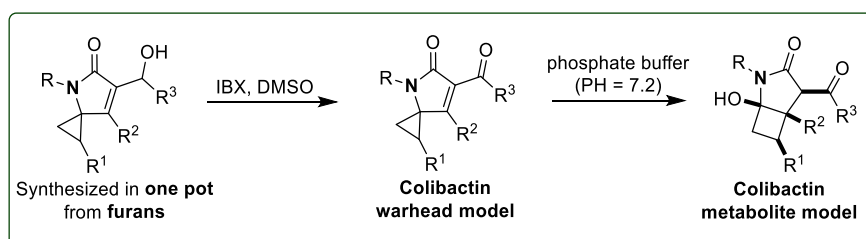


In Chapter 3, a new photocatalytic ring expansion reaction that transforms γ -lactams into 2-pyridones is described. The reaction is triggered upon formation of a radical and was inspired by a late-stage oxidation commonly observed in fungal metabolism. The reaction can

be included in a one pot protocol combining two different photocatalysts. For the second photocatalysis, eosin or iridium can be used. The former organic dye with its lower reduction capabilities was used to cleave a C-I bond; reactivity not previously seen for this mild photocatalyst. In this study, eosin was shown to have the ability to cleave a C-I bond activated by a -OMe group beta to the iodide.



In Chapter 4, the synthesis of a series of colibactin warhead model compounds is reported. These were used to provide new insight into two key mechanisms in colibactin chemistry. An explanation is provided for why the colibactin warhead sometimes undergoes a ring expansion-addition reaction sequence to give fused cyclobutyl products, while, at other times, nucleophiles add directly to the cyclopropyl unit (as when DNA adds to colibactin). Finally, some evidence that Cu(II) chelated to colibactin may catalyze an important oxidation of the colibactin-DNA adduct is provided. The Cu(I) generated as a result could then also play a role in inducing double strand breaks in DNA.



Keywords: photocatalysis, multi-photocatalyst cascades, singlet oxygen, methylene blue, furans, one pot reaction sequences, γ -lactams, alkaloid synthesis, Erythrina, eosin, ring expansion, 2-pyridones, colibactin.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	v
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	viii
CURRICULUM VITAE.....	xi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	xiv
ABSTRACT	xvii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xxi
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1
1.1 Φωτοκατάλυση	1
1.1.1 Ιστορική αναδρομή και βασικές έννοιες.....	1
1.1.2 Σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης ως φωτοκαταλύτες	3
1.1.3 Οργανικοί φωτοκαταλύτες.....	5
1.2 Μηχανισμοί φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων	6
1.2.1 Τρόποι ενεργοποίησης	6
1.2.2 Μηχανισμός μεταφοράς ηλεκτρονίου.....	9
1.2.3 Παραδείγματα αντιδράσεων μεταφοράς ηλεκτρονίου.....	11
1.2.3 Αλογονίδια.....	13
Κεφάλαιο 2: Διαδοχικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις. Συνδυασμός φωτοξείδωσης από $^1\text{O}_2$ με φωτο-οξειδοαναγωγική κατάλυση για την σύνθεση βασικών σκελετών αλκαλοειδών.....	15
2.1 Σύνθεση δομικών μονάδων αλκαλοειδών της οικογένειας Erythrina.....	15
2.2 Στόχος.....	23
2.3 Αποτελέσματα Συζήτηση	26
2.4 Συμπεράσματα.....	37
Κεφάλαιο 3: Διαδοχικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις με χρήση διαφορετικών φωτοκαταλυτών. Μετασηματισμός φουρανίων σε 2-πυριδόνες από γ-λακταμών μέσω μιας νέας αντίδρασης επέκτασης δακτυλίου.....	38
3.1 Σύνθεση 2-πυριδονών.....	38
3.2 Στόχος.....	46
3.3 Αποτελέσματα – Συζήτηση	49

3.4 Συμπεράσματα.....	58
Κεφάλαιο 4: Σύνθεση δομικών αναλόγων της Κολιμπακτίνης για την διερεύνηση βιολογικών μηχανισμών.....	59
4.1 Κολιμπακτίνη	59
4.2 Στόχος.....	62
4.3 Αποτελέσματα- Συζήτηση.....	64
4.4 Συμπεράσματα.....	75
Κεφάλαιο 5: Πειραματικό Μέρος.....	76
5.1 Γενικές τεχνικές.....	75
5.2 Πειραματικό μέρος κεφαλαίου 2	77
5.3 Πειραματικό μέρος κεφαλαίου 3	107
5.4 Πειραματικό μέρος κεφαλαίου 4	156
Παράρτημα Φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOE).....	170

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

COSY	Correlation spectroscopy
CRC	Colorectal cancer
DCM	Dichloromethane
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamine
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMS	Dimethylsulfide
dtbbpy	di- <i>tert</i> -butyl bipyridine
ET	Energy transfer
EY	Eosin
HAT	Hydrogen atom transfer
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HRMS	High resolution mass spectroscopy
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
IBX	2-iodoxybenzoic acid
ISC	Intersystem crossing
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
LED	Light-emitting diode
LMBH	Leucomethylene blue
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MB	Methylene blue
MCR	Multi-component reaction
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear Overhauser effect
Nu	Nucleophile
PBS	Phosphate buffer solution
PC	Photocatalyst
RB	Rose Bengal
ROS	Reactive oxygen species
SET	Single electron transfer
XAT	Halogen atom transfer

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Φωτοκατάλυση

1.1.1 Ιστορική αναδρομή και βασικές έννοιες

Η κατάλυση έχει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της σύγχρονης συνθετικής χημείας. Ένα εξαιρετικά ευρύ φάσμα καταλυτών, οι οποίοι βασίζονται είτε σε μέταλλα είτε και σε αμιγώς οργανικές ενώσεις, έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την αύξηση του ρυθμού σημαντικών χημικών μετασχηματισμών. Με τη χρήση αυτών των καταλυτών επιτυγχάνεται η διεκπεραίωση επιθυμητών πολύπλοκων αντιδράσεων με υψηλή στερεο- και τοποεκλεκτικότητα, καθώς και η δημιουργία νέων δεσμών που δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν με θερμικές αντιδράσεις.¹

Πριν από έναν αιώνα, ο Ciamician συνειδητοποίησε ότι το «φως» είναι μία άφθονη και ανανεώσιμη πηγή ενέργειας για την πραγματοποίηση πράσινων χημικών αντιδράσεων.² Από τότε, η φωτοχημεία και η φωτοκατάλυση χρησιμοποιούνται ευρέως στην οργανική σύνθεση και αποτελούν εξελισσόμενους τομείς, γεγονός που το αποδεικνύει και ο αριθμός των σχετικών επιστημονικών δημοσιεύσεων που αυξάνεται ραγδαία από το 2008 και μετά. Ο όρος *φωτοκατάλυση* αναφέρεται σε αντιδράσεις που πραγματοποιούνται από την συνδυαστική δράση του φωτός και ενός καταλύτη. Με την πρώτη ματιά, ο όρος αυτός μπορεί να είναι παραπλανητικός, αφού το φως ως αντιδραστήριο, χρησιμοποιείται στις περισσότερες περιπτώσεις σε μεγάλη περίσσεια και όχι σε καταλυτικές ποσότητες.³ Κατά IUPAC ο ορισμός της *φωτοκατάλυσης* είναι η διεργασία κατά την οποία παρατηρείται μεταβολή του ρυθμού μίας χημικής αντίδρασης ή της εκκίνησης αυτής υπό ακτινοβολία υπεριώδους, ορατής ή υπέρυθρης ακτινοβολίας, παρουσία μίας ένωσης, του φωτοκαταλύτη, η οποία απορροφά ακτινοβολία και λαμβάνει μέρος στο χημικό μετασχηματισμό.⁴ Οι φωτοκαταλύτες χρησιμοποιούνται σε καταλυτικές ποσότητες και μπορεί να είναι μεταλλικά σύμπλοκα ή οργανικές χρωστικές.

Η ικανότητα της φύσης να χρησιμοποιεί φωτοκαταλύτες (χρωμοφόρα), που είναι ικανοί να απορροφήσουν το ορατό φως για τη μετατροπή της ηλιακής ενέργειας σε χημική, έχει εμπνεύσει διάφορες ερευνητικές ομάδες να αναπτύξουν μεθοδολογίες που

¹ Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035.

² Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385.

³ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.

⁴ Michelin, C.; Hoffmann N. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 12046.

περιλαμβάνουν συστήματα φωτοοξειδοαναγωγής, προσπαθώντας να μιμηθούν την φυσική φωτοσύνθεση.⁵ Ωστόσο, η έλλειψη ικανότητας αλληλεπίδρασης των περισσότερων απλών οργανικών μορίων με το φως έχει περιορίσει την εφαρμογή των φωτοχημικών μεθόδων στη σύνθεση πολύπλοκων οργανικών μορίων.⁶ Οι ηλεκτρονικά διεγερμένες καταστάσεις συχνά προκύπτουν μόνο κατά την ακτινοβολήση με πολύ μικρά μήκη κύματος υπεριώδους φωτός (UV), όπου τα φωτόνια υψηλής ενέργειας μπορούν να προκαλέσουν ανεξέλεγκτες διεργασίες φωτοαποσύνθεσης. Αντίθετα, οι φωτοκαταλύτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνθετικές εφαρμογές στα πλαίσια της πράσινης χημείας, λόγω της ικανότητάς τους να απορροφούν φως με μεγαλύτερη απόδοση και σε μεγαλύτερα μήκη κύματος απ'ότι απλά και μικρά οργανικά μόρια. Έτσι, η φωτοκατάλυση παρέχει άμεση πρόσβαση σε δραστικά ενδιάμεσα που συχνά δεν μπορούν να σχηματιστούν εύκολα χρησιμοποιώντας άλλες μη φωτοχημικές στρατηγικές, όπως ριζικά ιόντα, διριζικά και ηλεκτρονικά διεγερμένα οργανικά μόρια.¹ Οι φωτοχημικές αντιδράσεις παρουσιάζουν και άλλα πλεονεκτήματα, όπως ότι το φως ως αντιδραστήριο δεν αφήνει κατάλοιπα και είναι μη τοξικό. Επίσης, οι ήπιες συνθήκες αντίδρασης που χρησιμοποιούνται τις περισσότερες φορές, σε συνδυασμό με τις υψηλές αποδόσεις και την υψηλή εκλεκτικότητα, πλεονεκτούν σε σχέση με εναλλακτικές μεθόδους πολλαπλών βημάτων. Παρ' όλα αυτά, δεν σημαίνει ότι κάθε φωτοχημική αντίδραση μπορεί να θεωρηθεί «πράσινη».⁷

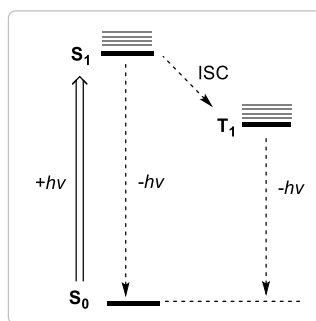
Ένα μόριο φωτοκαταλύτη μεταπίπτει από την θεμελιώδη κατάσταση (S_0) στην απλή διεγερμένη (S_1) με την απορρόφηση ακτινοβολίας ($+h\nu$). Αυτό πραγματοποιείται με την προώθηση ενός ηλεκτρονίου από την S_0 (HOMO) στο υψηλότερο ενεργειακό επίπεδο S_1 (LUMO). Έπειτα, το διεγερμένο ηλεκτρόνιο μπορεί με εκπομπή φωτός ($-h\nu$) ή με έκλυση θερμότητας να επιστρέψει στην S_0 . Εναλλακτικά μπορεί μέσω διασυστημικής διασταύρωσης (Intersystem Crossing, ISC) να μεταβεί στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση (T_1), η οποία έχει το μεγαλύτερο χρόνο ζωής, καθώς η μετάβαση από την $T_1 \rightarrow S_0$ είναι απαγορευμένη κατά spin (Σχήμα 1.1).⁸

⁵ Narayanan, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.

⁶ Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527.

⁷ Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.

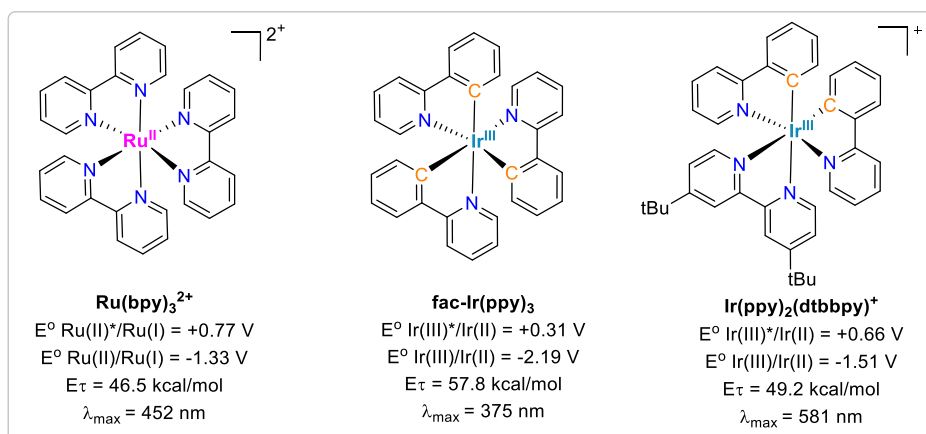
⁸ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.



Σχήμα 1.1: Διεγερμένες καταστάσεις στην φωτοχημεία.

1.1.2 Σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης ως φωτοκαταλύτες

Από τους πιο διαδεδομένους φωτοκαταλύτες είναι τα πολυπυριδινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου⁹ και του ιριδίου¹⁰ (Σχήμα 1.2), τα οποία με την απορρόφηση φωτός στην ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος δίνουν σταθερότερες και μεγαλύτερου χρόνου ζωής φωτοδιεγερμένες καταστάσεις.¹¹ Ένας από τους πιο μελετημένους μεταλλοκαταλύτες που χρησιμοποιείται στην φωτοχημεία είναι ο $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, ο οποίος όταν διεγερθεί έχει διάρκεια ζωής αρκετά μεγάλη, της τάξης των 1100 ns.¹² Τα παραπάνω σύμπλοκα, καθώς και άλλα όπως του οσμίου¹³ και του χαλκού,¹⁴ παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της ευκολίας σύνθεσής τους, της σταθερότητάς τους σε θερμοκρασία δωματίου, καθώς και των ισχυρών οξειδοαναγωγικών τους ικανοτήτων μετά την διέγερσή τους.



Σχήμα 1.2: Κοινοί φωτοκαταλύτες ιριδίου (III) και ρουθηνίου (II).

⁹ Schmid, L.; Kerzig, C.; Prescimone, A.; Wenger, O. S. *JACS Au* **2021**, *1*, 819.

¹⁰ Bevernaegie, R.; Wehlin, S. A. M.; Elias, B.; Troian-Gautier, L. *ChemPhotoChem* **2021**, *5*, 217.

¹¹ Lee, K. N.; Ngai, M. Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13093.

¹² Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2175.

¹³ De Cola, L.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Flamigni, L.; Belser, P.; von Zelewsky, A.; Frank, M.; Voegtler, F. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5228.

¹⁴ a) Armaroli, N. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 113. b) Michelet, B.; Deldaele, C.; Kajouji, S.; Moucheron, C.; Evano, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3576.

Οι δομές αυτής της οικογένειας καταλυτών παρουσιάζουν ένα εκτενές συζυγιακό σύστημα και χρησιμοποιούνται σε πάρα πολύ μικρές ποσότητες, της τάξης του 1% κατά mole ή ακόμα λιγότερο. Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, οι ενώσεις με βάση το ιρίδιο (III) έχουν βρει εφαρμογή σε συσκευές φωτισμού,¹⁵ στις βιοεπιστήμες¹⁶ και στη φωτοοξειδοαναγωγική χημεία.¹⁷ Ο σχεδιασμός τέτοιων μορίων θεωρείται μεγάλη πρόκληση, καθώς πρέπει να παρουσιάζουν αυξημένη ικανότητα απορρόφησης φωτός και παράλληλα να διατηρούν τις οξειδοαναγωγικές τους ικανότητες παρουσία διαφόρων υποστρωμάτων. Η διέγερση των συμπλόκων ιριδίου (III) έχει ως αποτέλεσμα οι φωτοδιεγερμένες καταστάσεις τους να έχουν χρόνους ζωής (t) που κυμαίνονται από λίγα νανοδευτερόλεπτα έως αρκετά μικροδευτερόλεπτα.

Ο αριθμός των δεσμών Ir-C παίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην οξειδοαναγωγική συμπεριφορά του εκάστοτε καταλύτη.¹⁰ Για σύμπλοκα IrN₆, τα οποία δεν έχουν δεσμούς Ir-C, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο κέντρο του μετάλλου είναι σχετικά χαμηλή, με αποτέλεσμα τέτοιοι καταλύτες να παρουσιάζουν υψηλά θετικά δυναμικά οξείδωσης.¹⁸ Αντίθετα, τα σύμπλοκα IrC₃N₃ (Σχήμα 1.2), με τρεις δεσμούς Ir-C, παρουσιάζουν αυξημένη ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο κέντρο του ιριδίου και συμπεριφέρονται ως ισχυρά αναγωγικά μέσα.¹⁹ Από τους πιο καλά μελετημένους καταλύτες αυτής της κατηγορίας είναι οι IrC₂N₄ (Σχήμα 1.2), οι οποίοι μετά από κατάλληλες τροποποιήσεις μπορούν να γίνουν είτε πιο φωτοοξειδωτικοί είτε πιο φωτοαναγωγικοί. Οι πιο κοινές στρατηγικές για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι η προσθήκη λειτουργικών ομάδων, η αντικατάσταση των αρχικών υποκαταστατών, η αύξηση της εκτεταμένης συζυγίας και η ομοιοπολική σύνδεση με κάποιο χρωμοφόρο. Παρ' όλα αυτά, τροποποιήσεις που αφορούν την ηλεκτρονική κατανομή των συμπλόκων προκαλούν επίσης αλλαγές στα δυναμικά αναγωγής τους E^o(Ir_(n/n-1)), τα οποία επηρεάζουν τις τελικές φωτοεπαγόμενες εφαρμογές στις οποίες συμμετέχουν.¹⁰ Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιείται ο φωτοκαταλύτης [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆.

Τα μεταλλικά αυτά σύμπλοκα, παρά τις εξαιρετικές τους καταλυτικές ιδιότητες, παρουσιάζουν και σημαντικά μειονεκτήματα, αφού τα περισσότερα από αυτά θεωρούνται

¹⁵ Costa, R. D.; Orti, E.; Bolink, H. J.; Monti, F.; Accorsi, G.; Armaroli, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8178.

¹⁶ a) Bevernaegie, R.; Doix, B.; Bastien, E.; Diman, A.; Decottignies, A.; Feron, O.; Elias, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18486. b) Zhang, K. Y.; Gao, P.; Sun, G.; Zhang, T.; Li, X.; Liu, S.; Zhao, Q.; Lo, K. K. W.; Huang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7827.

¹⁷ a) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052. b) Kerzig, C.; Guo, X.; Wenger, O. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2122.

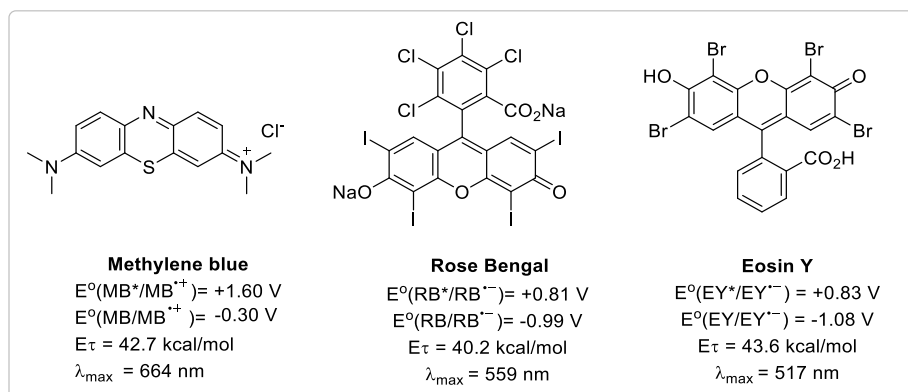
¹⁸ Kahl, J. L.; Hanck, K. W.; DeArmond, K. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 540.

¹⁹ King, K. A.; Spellane, P. J.; Watts, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1431.

τοξικά, το κόστος τους είναι αρκετά υψηλό και οι δυνατότητές τους για αντιδράσεις μεγάλης κλίμακας βρίσκονται ακόμη υπό έρευνα.²⁰

1.1.3 Οργανικοί φωτοκαταλύτες

Σαν εναλλακτική στην φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση χρησιμοποιούνται οργανικές χρωστικές (Σχήμα 1.3).²¹ Οι φωτοεπαγόμενες αντιδράσεις, παρουσία τέτοιων μορίων, έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, λόγω της πληθώρας πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν. Οι οργανικοί φωτοκαταλύτες ικανοποιούν πολλές από τις βασικές αρχές της πράσινης χημείας, αφού είναι πιο φιλικό προς το περιβάλλον σε σύγκριση με τα μέταλλα μετάπτωσης και έχουν χαμηλότερο κόστος.²² Επίσης, παρουσιάζουν πολύ καλές οξειδοαναγωγικές ιδιότητες με τις στοιχειομετρικές ποσότητες άλλων οξειδοαναγωγικών μέσων και εκκινητών ριζών να μην είναι απαραίτητες. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ιδιότητες αυτές μπορούν ακόμα και να ξεπεράσουν τις αντίστοιχες των ανόργανων και των οργανομεταλλικών ομολόγων τους.²³



Σχήμα 1.3: Κοινοί οργανικοί φωτοκαταλύτες.

Γνωστές οργανικές χρωστικές που χρησιμοποιούνται ευρέως στην οργανική σύνθεση είναι το μπλε του μεθυλενίου (MB), το ερυθρό της Βεγγάλης (RB), η εωσίνη Y (Σχήμα 1.3), η φλουορεσκεΐνη, η ερυθροσίνη, τα άλατα πυρυλίου και τα οξειδωτικά κινολινίου και ακριδινίου.^{21,24} Το MB είναι μία χρωστική μπλε χρώματος, που είναι θετικά φορτισμένη και

²⁰ Srivastava, V.; Singh, P. P. *RSC Advances* **2017**, *7*, 31377.

²¹ Nicewicz, D. A.; Nguyen T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355.

²² Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.

²³ Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 561.

²⁴ Bosveli, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3303.

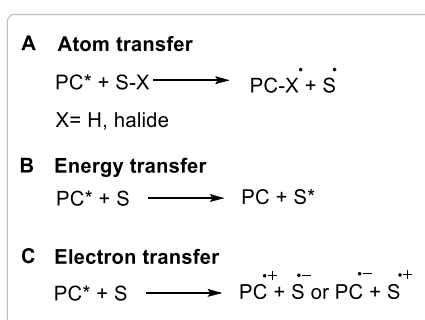
ανήκει στη οικογένεια των θειαζινών.²⁵ Στη φωτοκατάλυση, χρησιμοποιείται ως οξειδωτικό παρουσία φωτός και μιας τριτοταγούς αμίνης. Ωστόσο, η θεμελιώδης κατάστασή του έχει επίσης οξειδωτική ικανότητα, η οποία έχει αναφερθεί για την οξείδωση κατάλληλων υποστρωμάτων όπως είναι οι υδατάνθρακες και το ασκορβικό οξύ.²⁶

Από τους πλέον διαδεδομένους φωτοκαταλύτες θεωρείται η εωσίνη Υ, η οποία εμφανίζεται σε μια ταυτομερή οξεοβασική ισορροπία της ουδέτερης μορφής της με το δινάτριο άλας της (EY.Na₂). Το μήκος κύματος και η ένταση της απορρόφησης του συγκεκριμένου φωτοκαταλύτη εξαρτώνται από το pH και τον εκάστοτε διαλύτη που χρησιμοποιείται.²⁴ Η εωσίνη είναι γνωστό πως συμμετέχει ως φωτοευαισθητοποιητής²⁷ στην παραγωγή διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης.²⁸ Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούνται οι οργανικές χρωστικές MB και εωσίνη Υ.

1.2 Μηχανισμοί φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων

1.2.1 Τρόποι ενεργοποίησης

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι διεργασιών με τους οποίους οι φωτοκαταλύτες μπορούν να μετατρέψουν το φως σε χημική ενέργεια και ταυτόχρονα να εκτελέσουν επιλεκτική ενεργοποίηση μορίων, διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες (Σχήμα 1.4).^{1,7}



Σχήμα 1.4: Τύποι διεργασιών φωτοκατάλυσης. PC = φωτοκαταλύτης, S = υπόστρωμα.

Στην πρώτη κατηγορία γίνεται μεταφορά ενός ατόμου. Τα πιο γνωστά μεταφερόμενα άτομα είναι αυτά του υδρογόνου και των αλογόνων με τις αντίστοιχες διεργασίες να ονομάζονται μεταφορά ατόμου υδρογόνου (hydrogen atom transfer, HAT) και μεταφορά

²⁵ Zhang, W.; Caldarola, M.; Pradhan, B.; Orrit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3566.

²⁶ Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530.

²⁷ McNaught, A. D.; Wilkinson, A.; Shemi, P. *Compendium of Chemical Terminology*; Blackwell Science: Oxford, **1987**.

²⁸ Corey, E. J.; Crouse, D. N.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140.

ατόμου αλογόνου (halogen atom transfer, XAT). Ένα άτομο μεταφέρεται από το υπόστρωμα S-X στο διεγερμένο φωτοκαταλύτη, παράγοντας μια ρίζα S[•] (Σχήμα 1.4A). Αυτή η ενδιάμεση ελεύθερη ρίζα λαμβάνει χώρα σε κάποια αντίδραση (π.χ. προσθήκης), με αποτέλεσμα το σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο φωτοκαταλύτης αναγεννάται με τη μεταφορά του ατόμου που απέσπασε προς ένα ενδιάμεσο της αντίδρασης.⁷ Το πιο γνωστό παράδειγμα μεταφοράς ατόμου υδρογόνου²⁹ είναι αυτό των φωτοδιεγερμένων αρωματικών κετονών, όπως η βενζοφαινόνη ή η ακετοφαινόνη.³⁰ Γενικά, η διεγερμένη κατάσταση πολλών οργανικών και ανόργανων μορίων συμπεριφέρεται ως μία ηλεκτρονιόφιλη ρίζα, η οποία αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από διάφορα υποστρώματα.

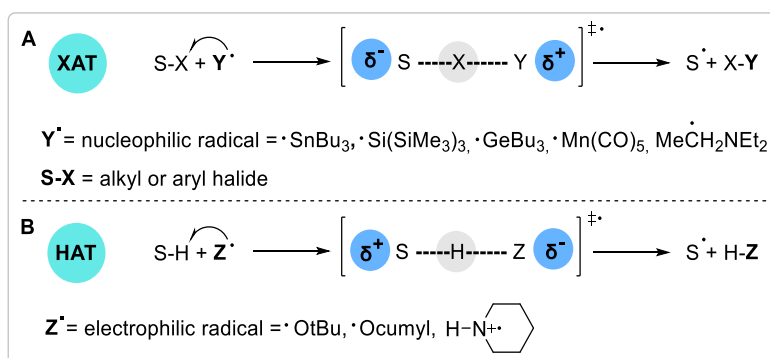
Όσον αφορά τη μεταφορά ατόμου αλογόνου, πραγματοποιείται τις περισσότερες φορές παρουσία κάποιου μεταλλικού φωτοκαταλύτη, παράγοντας μια ρίζα με κέντρο τον άνθρακα.⁷ Η παραγωγή ριζών με κέντρο τον άνθρακα με XAT μηχανισμό έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια από την ερευνητική ομάδα του Leonori.³¹ Σύμφωνα με τον τελευταίο, πραγματοποιείται άμεση ομολυτική απομάκρυνση ενός ατόμου αλογόνου από μια κατάλληλη ρίζα, η οποία σχηματίζεται παρουσία του διεγερμένου φωτοκαταλύτη (Σχήμα 1.5A). Σε αυτόν το μηχανισμό, τα δυναμικά οξειδοαναγωγής δεν παίζουν κάποιον ρόλο, καθώς η δραστηριότητα σχετίζεται κυρίως με τις ενέργειες διάσπασης των δεσμών και με την πολωσιμότητα που παρουσιάζει ο δεσμός άνθρακα-αλογόνου. Αντιθέτως, τα πολικά φαινόμενα δεν επηρεάζουν τις HAT διεργασίες, στις οποίες χρησιμοποιούνται συνήθως ισχυρά ηλεκτρονιόφιλες ρίζες (π.χ. tBuO[•]). Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχει προτίμηση στην απόσπαση ατόμου υδρογόνου, του οποίου ο άνθρακας μπορεί να σταθεροποιήσει πιο αποτελεσματικά μια επερχόμενη συσώρευση θετικού φορτίου (Σχήμα 1.5B). Η αντίθετη πολικότητα στη μεταβατική κατάσταση μεταξύ των αντιδράσεων XAT και HAT οφείλεται στη διαφορά της ηλεκτραρνητικότητας των αλογόνων έναντι των υδρογόνων και στη διαφορά πολωσιμότητας των αντίστοιχων C-X έναντι των C-H δεσμών.³²

²⁹ Capaldo, L.; Ravelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2056.

³⁰ Scaiano, J. C. *J. Photochem.* **1973**, 2, 81.

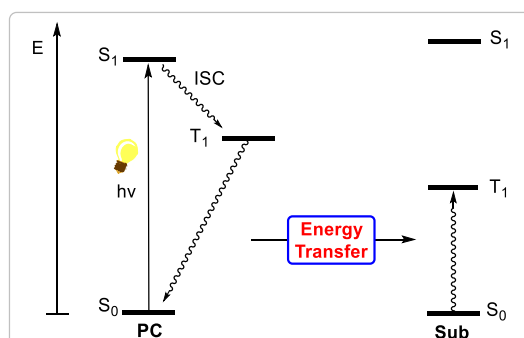
³¹ Juliá, F.; Constantin, T.; Leonori, D. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 2292.

³² Krech, R. H.; McFadden, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8402.



Σχήμα 1.5: **A)** Αντιδράσεις με μηχανισμό XAT. **B)** Αντιδράσεις με μηχανισμό HAT.

Στη δεύτερη κατηγορία γίνεται μεταφορά ενέργειας (energy transfer, ET, Σχήμα 1.4B).³³ Ο φωτοκαταλύτης μέσω απορρόφησης ακτινοβολίας μεταπίπτει από την S_0 στην S_1 και στη συνέχεια μέσω ISC μεταβαίνει στην T_1 . Από εκεί μέσω ανταλλαγής ηλεκτρονίων πραγματοποιείται διαμοριακή μεταφορά ενέργειας στο υπόστρωμα (Σχήμα 1.6), το οποίο μεταβαίνει από την S_0 στην T_1 . Έτσι, καθίσταται ικανό να συμμετέχει σε διάφορους μετασχηματισμούς. Ουσιαστικά, ο φωτοκαταλύτης (δότης ενέργειας) χάνει ενέργεια και το υπόστρωμα (δέκτης ενέργειας) κερδίζει ενέργεια. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται μεταφορά ενέργειας τύπου Dexter.³⁴ Για να επιτευχθεί αποτελεσματικά η διαδικασία μεταφοράς ενέργειας ο φωτοκαταλύτης (δότης ενέργειας) πρέπει να πληροί τρεις προϋποθέσεις: i) η ενέργεια της τριπλής του κατάστασης να είναι υψηλότερη από την T_1 του εκάστοτε υποστρώματος (δέκτης ενέργειας), ii) να έχει υψηλό ρυθμό διασυστημικής διασταύρωσης, αυξάνοντας έτσι τη κβαντική απόδοση της T_1 και iii) να διαθέτει μεγάλο χρόνο ζωής T_1 , ώστε να υπάρχει ο απαραίτητος χρόνος για την επιθυμητή μεταφορά ενέργειας στο υπόστρωμα.

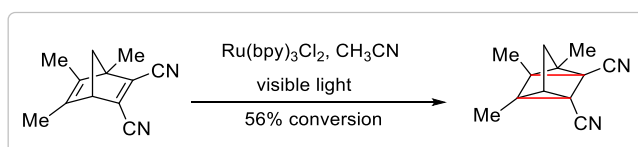


Σχήμα 1.6: Μηχανισμός μεταφοράς ενέργειας τύπου Dexter στην φωτοκατάλυση.

³³ Zhou, Q. Q.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Xiao W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.

³⁴ a) Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836. b) Skourtis, S. S.; Liu, C.; Antoniou, P.; Virshup, A. M.; Beratan, D. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2016**, *113*, 8115.

Πρώτη το 1986 η ερευνητική ομάδα του Kutal³⁵ ανέφερε την ενδομοριακή [2+2] αντίδραση φωτοκυκλοπροσθήκης υποκατεστημένων νορβοραδιενίων μέσω διαδικασίας μεταφοράς ενέργειας (Σχήμα 1.7). Σύγκριση των οξειδοαναγωγικών δυναμικών του αρχικού αντιδρώντος με αυτά του διεγερμένου φωτοκαταλύτη, δείχνουν ότι το πυριδινικό σύμπλοκο του Ru(II) δεν μπορεί άμεσα να πραγματοποιήσει οξείδωση ή αναγωγή του υποστρώματος. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι δεν πραγματοποιείται μηχανισμός μεταφοράς ηλεκτρονίου. Αντιθέτως, όταν χρησιμοποιήθηκε απευθείας ακτινοβολία UV, ο συγκεκριμένος μετασχηματισμός πραγματοποιήθηκε, γεγονός που υποδηλώνει ότι λαμβάνει χώρα μηχανισμός μεταφοράς ενέργειας. Αξίζει να αναφερθεί, ότι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα φωτοεπαγόμενης διεργασίας μεταφοράς ενέργειας, είναι η δημιουργία του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου απλής κατάστασης (¹O₂).³⁶



Σχήμα 1.7: [2+2] Φωτοκυκλοπροσθήκη νορβοραδιενίου μέσω μηχανισμού μεταφοράς ενέργειας.

1.2.2 Μηχανισμός μεταφοράς ηλεκτρονίου

Η παρούσα εργασία εστιάζει κατά κύριο λόγο (αλλά όχι μόνο) στην τρίτη κατηγορία, κατά την οποία πραγματοποιούνται φωτοοξειδοαναγωγικές διεργασίες ή αλλιώς διεργασίες μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου (single electron transfer, SET, Σχήμα 1.4C).³⁷ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών, η φωτοοξειδοαναγωγή κατάλυση έχει βρει ευρεία εφαρμογή σε διάφορους τομείς, όπως στη διάσπαση νερού³⁸ και στην αναγωγή του διοξειδίου του άνθρακα.³⁹ Ωστόσο, πολύ πρόσφατα έχει ξεκινήσει να βρίσκει εφαρμογή στην οργανική σύνθεση. Ένας βασικός παράγοντας της πρόσφατης αλλά ταχείας ανάπτυξης αυτού του κλάδου είναι η αναγνώριση ότι τα μεταλλικά πολυπυριδινικά σύμπλοκα και οι οργανικές χρωστικές επιτρέπουν την εύκολη μετατροπή του ορατού φωτός σε χημική ενέργεια κάτω από εξαιρετικά ήπιες συνθήκες. Στη διεγερμένη κατάσταση οι φωτοκαταλύτες εμφανίζουν ιδανικές οξειδοαναγωγικές ιδιότητες και μπορούν να συμμετέχουν σε διεργασίες SET με

³⁵ Ikezawa, H.; Kutal, C.; Yasufuku, K.; Yamazaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1589.

³⁶ Σοφιαδής, Ε. Διδακτορική Διατριβή. Οργανοκαταλυόμενη παραγοντοποίηση 4-πυρρολιν-2-ονών, κυκλοπεντ-2-ενονών και 2-ενε-1,4-διονών με 2-ενάλες, *Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης*, **2020**.

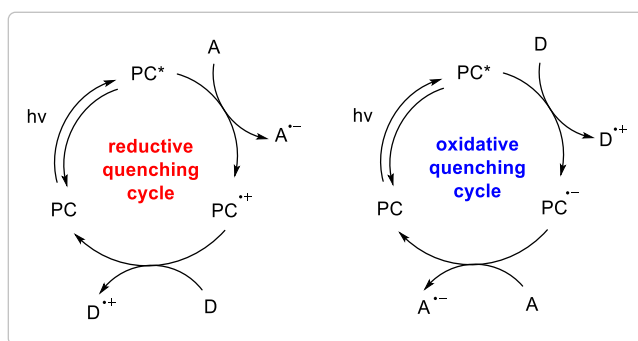
³⁷ a) Staveness, D.; Bosque, I.; Stephenson C. R. *J. Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295. b) Kavarnos, G. J.; Turro, N. *J. Chem. Rev.* **1986**, *86*, 401.

³⁸ a) Graetzel, M. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376. b) Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163.

³⁹ Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346.

οργανικά υποστρώματα, σχηματίζοντας δραστικές κατιοντικές ή ανιοντικές ρίζες. Τα διεγερμένα αυτά μόρια μπορούν να δράσουν ως ισχυρά οξειδωτικά και ως ισχυρά αναγωγικά ταυτόχρονα, ενώ στις κλασσικές ηλεκτροχημικές αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, μία ένωση μπορεί να δράσει είτε μόνο ως οξειδωτικό είτε μόνο ως αναγωγικό μέσο.⁴⁰ Η αποτελεσματικότητα της οξειδοαναγωγικής συμπεριφοράς ενός καταλύτη εξαρτάται από την οξειδωτική και την αναγωγική του ισχύ, σύμφωνα με τις τιμές των πρότυπων δυναμικών (E°). Συγκεκριμένα όσο υψηλότερο είναι το δυναμικό αναγωγής $E^{\circ}_{(αναγωγής)}$ του τόσο καλύτερο οξειδωτικό μέσο είναι, ενώ όσο χαμηλότερο το $E^{\circ}_{(αναγωγής)}$ του τόσο καλύτερο αναγωγικό μέσο είναι.⁴¹

Μετά την αρχική διέγερση του φωτοκαταλύτη, πραγματοποιείται είτε μία γρήγορη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από τον φωτοκαταλύτη σε έναν δέκτη ηλεκτρονίου ($A = \text{acceptor}$), σχηματίζοντας την οξειδωμένη μορφή του καταλύτη PC^{*+} , είτε μία γρήγορη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από έναν δότη ηλεκτρονίου ($D = \text{donor}$) στον φωτοκαταλύτη σχηματίζοντας την ανηγμένη μορφή του καταλύτη PC^{*-} (Σχήμα 1.8). Οι δότες και δέκτες ηλεκτρονίου αναφέρονται ως οξειδωτικοί και αναγωγικοί αποσβέστες αντίστοιχα. Στη συνέχεια, ο καταλύτης αναγεννάται μέσω μιας δεύτερης διεργασίας μεταφοράς ηλεκτρονίου. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται είτε μια αντίδραση οξείδωσης κατά την οποία ο φωτοκαταλύτης παίρνει ένα ηλεκτρόνιο από έναν δότη ηλεκτρονίου (D), είτε μια αντίδραση αναγωγής κατά την οποία ο φωτοκαταλύτης δίνει ένα ηλεκτρόνιο σε έναν δέκτη ηλεκτρονίου (A).¹



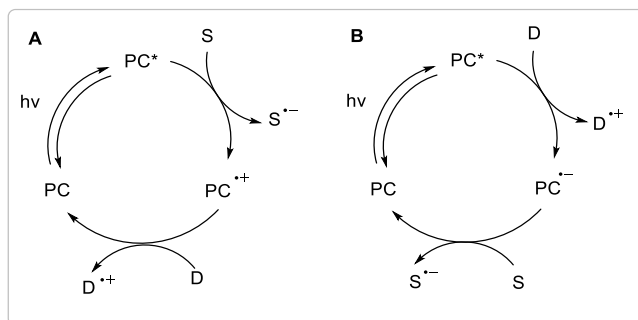
Σχήμα 1.8: Μηχανισμός φωτοεπαγόμενης μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου (single electron transfer, SET).

Οι δραστικές και συνθετικά χρήσιμες κατιοντικές ή ανιοντικές ρίζες που αναφέρθηκαν παραπάνω, περιλαμβάνουν τον οξειδωμένο δότη ($D^{\cdot+}$) και τον ανηγμένο δέκτη

⁴⁰ Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.

⁴¹ a) Zhao, J.; Wu, W.; Sun, J.; Guo, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5323. b) Angnes, R. A.; Li, Z.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9152.

(A^{•+}). Ο δότης ή ο δέκτης μπορεί να είναι είτε το αρχικό υπόστρωμα είτε κάποιος θυσιαστικός οξειδοαναγωγικός παράγοντας. Σαν θυσιαστικοί δότες ηλεκτρονίου (D) συνήθως είναι ηλεκτρονιακά πλούσιες τριτοταγείς αμίνες, σουλφίδια, φωσφίνες ή το ασκορβικό οξύ, ενώ σαν θυσιαστικοί δέκτες ηλεκτρονίου (A) μπορεί να είναι το οξυγόνο, πυριδινικά άλατα, κινόνες ή νιτροαρένια.^{1,3} Δύο είναι τα μηχανιστικά μονοπάτια που μπορούν να συμβούν για παράδειγμα σε ένα αναγωγικό φωτοκαταλυτικό κύκλο. Αρχικά, το υπόστρωμα μπορεί να αποσβέσει άμεσα το διεγερμένο φωτοκαταλύτη (Σχήμα 1.9A), οπότε για την αναγέννησή του απαιτείται η συμμετοχή ενός θυσιαστικού δότη (D). Αυτό το μονοπάτι πραγματοποιείται όταν η μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ του υποστρώματος και του διεγερμένου φωτοκαταλύτη είναι θερμοδυναμικά επιτρεπτή. Στην περίπτωση που δεν είναι, ο θυσιαστικός δότης (D) μπορεί να αποσβέσει το διεγερμένο φωτοκαταλύτη (Σχήμα 1.9B). Έτσι, παράγεται η ανηγμένη μορφή του καταλύτη, που παρουσιάζει μεγαλύτερη αναγωγική ισχύ σε σχέση με τη διεγερμένη κατάσταση και επομένως είναι ικανός να συμμετέχει σε ένα ευρύτερο φάσμα διεργασιών μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η αλληλεπίδραση του ανηγμένου φωτοκαταλύτη με το υπόστρωμα δημιουργεί το αντίστοιχο ριζικό ιόν υποστρώματος (S^{•-}) και αναγεννά τον καταλύτη.¹ Τα μηχανιστικά αυτά μονοπάτια μπορούν να συμβούν και στον αντίστοιχο οξειδωτικό φωτοκαταλυτικό κύκλο. Στην παρούσα εργασία οι φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις πραγματοποιούνται σύμφωνα με τον αναγωγικό φωτοκαταλυτικό κύκλο του Σχήματος 1.9B.



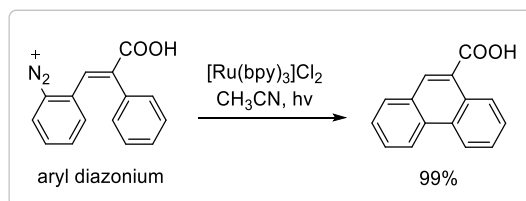
Σχήμα 1.9: Απόσβεση του διεγερμένου φωτοκαταλύτη από **A)** το υπόστρωμα **B)** τον θυσιαστικό δότη ηλεκτρονίου (D) σε έναν αναγωγικό φωτοκαταλυτικό κύκλο.

1.2.3 Παραδείγματα αντιδράσεων μεταφοράς ηλεκτρονίου

Οι πρώτες εφαρμογές της φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης στην οργανική σύνθεση αναφέρθηκαν το 1978 από την ερευνητική ομάδα του Kellogg⁴² και το 1984 από την

⁴² Hedstrand, D. M.; Kruijinga, W. H.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255.

ερευνητική ομάδα των Cano-Yelo και Deronzier.⁴³ Λίγο αργότερα, οι τελευταίοι ανέφεραν πως με αντίδραση Pschorr παρουσία καταλύτη $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ και φωτός σχηματίστηκε το παράγωγο του φαινανθρενίου σε ποσοτική απόδοση (Σχήμα 1.10).⁴⁴ Οι συγκεκριμένες δημοσιεύσεις έθεσαν τις βάσεις της σύγχρονης φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης στην οργανική σύνθεση, η οποία κέρδισε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στα τέλη της δεκαετίας του 2000.



Σχήμα 1.10: Φωτοκαταλυτική αντίδραση Pschorr.

Το 2008, η ερευνητική ομάδα του Yoon⁴⁵ ανέφερε μια ενδομοριακή [2+2] κυκλοπροσθήκη ενόνης μέσω φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης (Σχήμα 1.11A). Σε αυτή τη μελέτη, το κατιόν λιθίου λειτουργεί ως οξύ κατά Lewis και ενεργοποιεί την ενόνη προς την αναγωγή ενός ηλεκτρονίου. Παράλληλα, η ερευνητική ομάδα του MacMillan⁴⁶ παρουσίασε την εναντιοεκλεκτική α -αλκυλίωση αλδευδών συνδυάζοντας τη φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση με την οργανοκατάλυση (Σχήμα 1.11B). Από την συμπύκνωση μιας αλδεύδης με έναν οργανικό καταλύτη αμίνης παράχθηκε μια ηλεκτρονικά πλούσια εναμίνη (οργανοκατάλυση) και με αναγωγή ενός αλκυλοβρωμιδίου από τον οξειδοαναγωγικό καταλύτη Ru παράχθηκε μία άλκυλο ρίζα με έλλειψη ηλεκτρονιακής πυκνότητας (φωτοοξειδοαναγωγική κατάλυση). Λίγο αργότερα, η ερευνητική ομάδα του Stephenson⁴⁷ ανέφερε μια ήπια αναγωγική αφυδραλογόνωση βενζυλικών και α -άλκυλο-αλογονιδίων (Σχήμα 1.11C). Με συνθήκες φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης, ο συγκεκριμένος μετασχηματισμός πραγματοποιήθηκε χωρίς τη χρήση τοξικών αντιδραστηρίων κασσιτέρου. Οι τρεις παραπάνω ερευνητικές εργασίες συνέβαλαν σημαντικά στην ραγδαία ανάπτυξη του τομέα της φωτοοξειδοαναγωγικής κατάλυσης.

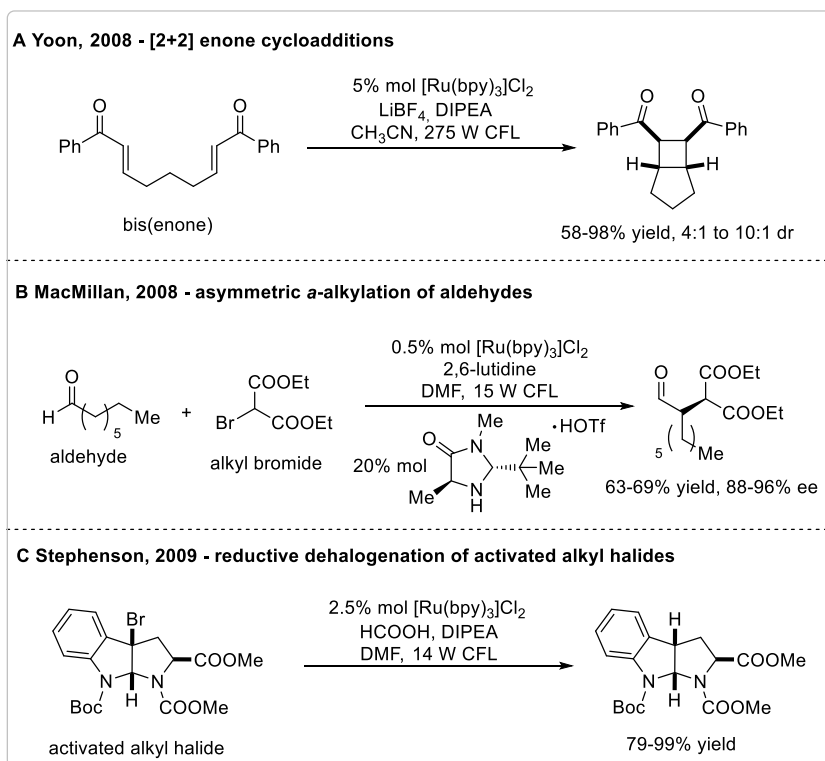
⁴³ Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5517.

⁴⁴ a) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1093. b) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Photochem.* **1987**, 37, 315.

⁴⁵ Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886.

⁴⁶ Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.

⁴⁷ Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756.



Σχήμα 1.11: Τα πρώτα παραδείγματα της σύγχρονης φωτοξειδοαναγωγικής κατάλυσης.

1.2.4 Αλογονίδια

Οι ρίζες με κέντρο τον άνθρακα είναι πολύ δραστικές, έχουν μικρό χρόνο ζωής και αποτελούν πολύ χρήσιμα ενδιάμεσα για τον σχηματισμό ενώσεων υψηλής συνθετικής αξίας.⁴⁸ Οι δεσμοί άνθρακα-αλογόνου είναι ευρέως διαδεδομένοι στις οργανικές ενώσεις και αναρίθμητα οργανοαλογονίδια είναι εμπορικά διαθέσιμα ή μπορούν εύκολα να συντεθούν. Η δημιουργία ριζών με κέντρο τον άνθρακα μέσω αναγωγικής απόσπασης αλογονιδίων, αποτελεί μία πολύ χρήσιμη και διαδεδομένη μέθοδο. Παρ' όλα αυτά, οι συμβατικές μέθοδοι αναγωγής άλκυλο, άρυλο και βίνυλο ιωδιδίων απαιτούν την παρουσία τοξικών, εκρηκτικών, ασταθών ή και εύφλεκτων αντιδραστηρίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες, όπως το SmI_2 ή το SnBu_3H / και σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτούν ακόμα και ειδικό εξοπλισμό.⁴⁹

Η έλευση της φωτοξειδοαναγωγικής κατάλυσης με ορατό φως έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο πράσινων μεθοδολογιών παραγωγής ριζών από οξειδοαναγωγικά δραστικές πρόδρομες ενώσεις μέσω μηχανισμού SET.⁵⁰ Ωστόσο, πολλές φορές οι φωτοεπαγόμενες αντιδράσεις για τον σχηματισμό ριζών περιορίζονται μόνο σε κατάλληλα ενεργοποιημένα αλκυλαλογονίδια με τον δεσμό $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-X}$ να βρίσκεται δίπλα σε π -σύστημα (α -καρβόνυλο,

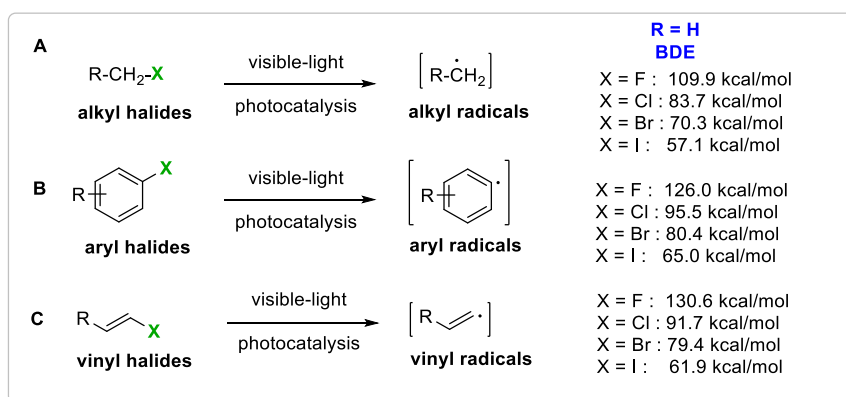
⁴⁸ Smith, J. M.; Harwood, S. J.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1807.

⁴⁹ Lekkala, R.; Lekkala, R.; Moku, B.; Rakesh, K. P.; Qin, H. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2769.

⁵⁰ Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563.

βένζυλο) ή δίπλα σε κάποιο ετεροάτομο (αλογόνο, οξυγόνο).⁵¹ Στην περίπτωση των μη ενεργοποιημένων αλκυλαλογονιδίων έχουν αναφερθεί μόνο παραδείγματα αποαλογόνωσης και ενδομοριακής κυκλοποίησης ιωδιδίων.^{51a,52} Οι δυσκολίες της συμμετοχής των μη ενεργοποιημένων αλκυλαλογονιδίων στην οξειδοαναγωγική κατάλυση έγκειται στο γεγονός ότι παρουσιάζουν εξαιρετικά αρνητικά δυναμικά αναγωγής ($E_{1/2}^{\text{red}} < -2$ V ως προς SCE για μη ενεργοποιημένα άλκυλο και άρυλο ιωδιδια), με αποτέλεσμα η χρήση ισχυρών αναγωγικών συστημάτων να κρίνεται απαραίτητη.⁵³

Η δημιουργία άρυλο ρίζας με φωτοεπαγόμενη μεταφορά ηλεκτρονίου από αρυλαλογονίδια είναι ακόμα δυσκολότερη λόγω του αρνητικότερου δυναμικού αναγωγή τους και της υψηλότερης ενέργειας διάστασης δεσμού C-X (Σχήμα 1.12B). Τέλος, ο σχηματισμός βίνυλο ριζών από βίνυλο αλογονίδια μέσω μηχανισμού SET έχει μελετηθεί λιγότερο πιθανότατα λόγω της εξαιρετικής αστάθειας των ενδιάμεσων βίνυλο ριζών, οι οποίες παρουσιάζουν έντονη τάση απόσπασης ατόμων υδρογόνου από μια κατάλληλη πηγή (π.χ. από τον διαλύτη), με αποτέλεσμα η συγκεκριμένη αναγωγή να θεωρείται λιγότερο συνθετικά χρήσιμη. Τα δυναμικά αναγωγής των βίνυλο ριζών είναι εξαιρετικά χαμηλά, ιδιαίτερα αυτών που αποτελούν μέρος ενός ευρύτερου συζυγιακού π-συστήματος ή που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίου, έχουν δυναμικά αναγωγής κοντά με αυτά των κοινών φωτοκαταλυτών.^{53b}



Σχήμα 1.12: Ενεργοποίηση δεσμού C-X (X = αλογόνο) με φωτοκατάλυση και αντιπροσωπευτικές ενέργειες διάστασης δεσμού (BDE = bond dissociation energy).^{53b}

⁵¹ a) Kim, H.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12303. b) Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagne, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7274.

⁵² Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854.

⁵³ a) Kuo, J. L.; Lorenc, C.; Abuyuan, J. M.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4512. b) Pagire, S. K.; Föll, T.; Reiser, O. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 782.

Κεφάλαιο 2: Διαδοχικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις. Συνδυασμός φωτοξείδωσης από $^1\text{O}_2$ με φωτο-οξειδοαναγωγική κατάλυση για την σύνθεση βασικών σκελετών αλκαλοειδών

2.1 Σύνθεση δομικών μονάδων των αλκαλοειδών της οικογένειας Erythrina

Οι πρωτογενείς μεταβολίτες είναι οργανικά μόρια με μικρά μοριακά βάρη όπως τα σάκχαρα, τα αμινοξέα και τα αλειφατικά καρβοξυλικά οξέα.⁵⁴ Η συμμετοχή τους σε μια σειρά ενζυμικά καταλυόμενων αντιδράσεων οδηγεί στο σχηματισμό πιο περίπλοκων δομών που ονομάζονται δευτερογενείς μεταβολίτες. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες ονομάστηκαν από τους χημικούς «φυσικά προϊόντα». Τα φυσικά προϊόντα βάσει ορισμού είναι ενώσεις που προέρχονται από την ίδια την φύση, παράγονται από έναν έμβιο οργανισμό και ως επί το πλείστον παρουσιάζουν βιολογική δραστηριότητα. Τα φυτά, οι μικροοργανισμοί και οι θαλάσσιοι οργανισμοί είναι οι τρεις βασικές πηγές φυσικών προϊόντων.⁵⁵

Για χιλιάδες χρόνια η ιατρική είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τα φυσικά προϊόντα και τα ανάλογά τους, για αυτό και τέτοιες δομές αποτελούν έμπνευση για τον σχεδιασμό καινούργιων και αποτελεσματικών φαρμάκων.⁵⁶ Οι Αιγύπτιοι, οι Κινέζοι και οι Έλληνες χρησιμοποιούσαν κατά κόρον φυτικά εκχυλίσματα για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων. Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα ξεκίνησε η απομόνωση φυσικών προϊόντων από φυτά, με την μορφή που απομονώθηκε από τον Sertürner το 1804 να είναι το πρώτο καθαρό φυσικό προϊόν που απομονώθηκε ποτέ.⁵⁷

Τα φυσικά προϊόντα απομονώνονται από τις φυσικές πηγές σε πάρα πολύ μικρές ποσότητες. Οι συνθετικοί χημικοί έχοντας σαν γνώμονα τη βιοσύνθεση των φυσικών προϊόντων προσπαθούν να μιμηθούν τη φύση για την αποτελεσματική σύνθεση τέτοιων μορίων-στόχων.⁵⁸ Η ικανότητα κατανόησης των συνθετικών μονοπατιών που ακολουθεί η

⁵⁴ Talapatra, S. K.; Talapatra, B. *Chemistry of Plant Natural Products: Stereochemistry, Conformation, Synthesis, Biology, and Medicine*; Springer, Berlin, Heidelberg: New York, **2015**.

⁵⁵ Boldi, A. M.; Dragoli, D. R. *Chemistry on the Interface of Natural Products and Combinatorial Chemistry*; CRC Press: Boca Raton, **2006**.

⁵⁶ a) Karageorgis, G.; Foley, D. J.; Laraia, L.; Waldmann H. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 227. b) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141. c) Sato, T.; Yoritata, M.; Tajima, H.; Chida, N. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3864. d) Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical & Biological Perspectives*; Academic Press: Oxford, **1996**.

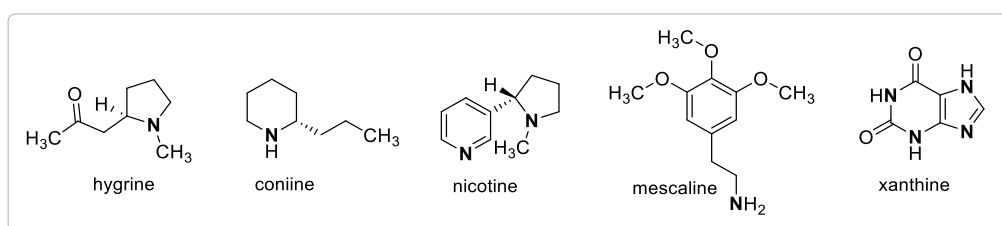
⁵⁷ Hesse, M. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing*; Verlag Helvetica Chimica Acta: Zurich and Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.

⁵⁸ a) Lee, S.; Kang, G.; Chung, G.; Kim, D.; Lee, H. Y.; Han, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6894. b) Li, L.; Chen, Z.; Zhang, X.; Jia, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3752. c) Kim, J.; Movassaghi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3035. d) Gerlinger, C. K. G.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10782.

φύση⁵⁹ οδήγησε στην εντυπωσιακή σύνθεση ολόκληρων οικογενειών φυσικών προϊόντων από τον MacMillan και τους συνεργάτες του.⁶⁰

Παρά τα τεράστια επιτεύγματα που έχουν γίνει μέχρι τώρα, εξακολουθούν να υπάρχουν μεγάλες προκλήσεις στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, λόγω της υψηλής δομικής τους πολυπλοκότητας και των πολυάριθμων σταδίων και ενδιάμεσων που απαιτούνται. Για αυτό και η σύνθεση δομικά περίπλοκων φυσικών προϊόντων αποτελεί ακόμη και σήμερα ένα άκρως δημοφιλές ερευνητικό πεδίο.⁶¹ Εδώ και πολλές δεκαετίες η πληθώρα ερευνητικών εργασιών και άρθρων ανασκόπησης πάνω στη σύνθεση τέτοιων δομών προσφέρουν συνεχώς ανεκτίμητη γνώση στο πεδίο της συνθετικής οργανικής χημείας.

Τα αλκαλοειδή αποτελούν περίπου το 20% όλων των γνωστών φυσικών προϊόντων⁵⁴ και εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα πολύτιμων βιολογικών δραστηριοτήτων.⁶² Παράγονται από φυτά, βακτήρια, μύκητες, θαλάσσια σφουγγάρια, αρθρόποδα, αμφίβια, πουλιά και θηλαστικά. Η λέξη «αλκάλι», στα Αραβικά al-qualja σημαίνει στάχτες των φυτών.⁶³ Το 1819 ο φαρμακοποιός Meissner πρότεινε τον όρο *alkaloid* (αλκαλοειδές) για τις καινούργιες βασικές ενώσεις που είχαν απομονωθεί από φυτά και παρουσίαζαν δραστηριότητα με οξέα. Στη συνέχεια, προστέθηκε η κατάληξη “oid,” στα ελληνικά «είδω», δηλαδή αυτό που φαίνεται. Η ονομασία αλκαλοειδές θεωρείται από πολλούς απαρχαιωμένη και ατυχής, μιας και στην σύγχρονη χημεία οι ενώσεις κατηγοριοποιούνται ως είθισται με βάση την δομή τους και όχι την δραστηριότητα τους.



Σχήμα 2.1: Παραδείγματα γνωστών αλκαλοειδών.

Σήμερα στην οικογένεια των αλκαλοειδών περιέχονται πάνω από 27.000 ενώσεις πολλές εκ των οποίων δεν σχετίζονται καθόλου δομικά, ενώ βιοσυνθετικά σχετίζονται ελάχιστα.⁶⁴ Σε αντίθεση με άλλες κατηγορίες φυσικών προϊόντων, που η σκελετική δομή τους

⁵⁹ Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4293.

⁶⁰ Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, 475, 183.

⁶¹ Tanifuji, R.; Minami, A.; Oguri, H.; Oikawa, H. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, 37, 1098.

⁶² Santos, A. P.; Moreno, P. R. H. *Alkaloids Derived from Histidine: Imidazole (Pilocarpine, Pilocarpine)*; Springer, Berlin, Heidelberg: São Paulo, **2013**.

⁶³ Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9465.

⁶⁴ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*; Wiley: Chichester, **2009**.

είναι καθορισμένη, όπως τα στεροειδή, τα φλαβονοειδή, οι πολυσακχαρίτες και τα πολυπεπίδια, τα αλκαλοειδή είναι μόρια που το μόνο κοινό τους είναι η ύπαρξη ενός «βασικού» ατόμου αζώτου στο σκελετό τους. Το άτομο του αζώτου προέρχεται βιοσυνθετικά από τα L-αμινοξέα,⁶² ενώ πιο σπάνια προέρχεται μετά από τρανσαμίνωση σε κάποια πρόδρομη καρβονυλική ένωση, όπως στην περίπτωση της νικοτίνης. Σε πολλές περιπτώσεις το άτομο N βρίσκεται σε δακτυλίους, ενώ σε κάποιες άλλες περιπτώσεις βρίσκεται σαν αμινομάδα πάνω στην πλευρική αλυσίδα, όπως στην περίπτωση της μεσκαλίνης (Σχήμα 2.1). Υπάρχουν και παραδείγματα ετεροκυκλικών αζωτούχων φυσικών προϊόντων, τα οποία βιοσυνθετικά δεν σχετίζονται με τα αμινοξέα. Αυτές οι ενώσεις είναι γνωστές ως ψευδοαλκαλοειδή, π.χ. καφεΐνη και ξανθίνη.

Η κατηγοριοποίηση των αλκαλοειδών, εκτός από τα αμινοξέα από τα οποία προέρχονται, γίνεται και με βάση τους ετεροκυκλικούς δακτυλίους που φέρουν στην δομή τους, π.χ. αλκαλοειδή του ινδολίου, της ισοκινόλης, της φουρανοκινολίνης και της πιπεριδίνης. Τέλος, τα αλκαλοειδή μπορούν να κατηγοριοποιηθούν και με βάση το γένος του φυτού από το οποίο προέρχονται π.χ. αλκαλοειδή τύπου *Cinchona*, *Rauwolfia* και *Ephedra*.⁵⁴

Οι σημαντικές βιολογικές ιδιότητες των αλκαλοειδών σχετίζονται με την στερεοχημεία και την γεωμετρία τους, μιας και οι περισσότερες δομές εμφανίζουν πολλά στερεογονικά κέντρα, ετεροάτομα και αρκετούς δότες και δέκτες δεσμών υδρογόνου. Για το λόγο αυτό η σύνθεση τους ήταν πάντα στο επίκεντρο της επιστημονικής κοινότητας.⁶⁵ Η πρώτη σύνθεση αλκαλοειδούς πραγματοποιήθηκε από τον Woodward⁶⁶ το 1945. Πρόκειται για το φυσικό προϊόν κινίνη (quinine), η σύνθεση του οποίου παραμένει ένα αριστούργημα για την οργανική χημεία. Ωστόσο, η στερεοεκλεκτική ολική σύνθεση της κινίνης επιτεύχθηκε το 2001,⁶⁷ μετά από 171 χρόνια από την ανακάλυψη της, ενώ το 2004 ακολούθησε και η καταλυτική ασύμμετρη ολική σύνθεσή της.⁶⁸

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές επιτυχημένες συνθέσεις 1-αζα-δικυκλικών [4.3.0] συστημάτων,⁶⁹ τα οποία αποτελούν τη βασική δομική μονάδα μιας μεγάλης ποικιλίας αλκαλοειδών⁷⁰ και συνήθως απαντώνται με την πιο κοινή ονομασία τους

⁶⁵ Padwa, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3072.

⁶⁶ Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 860.

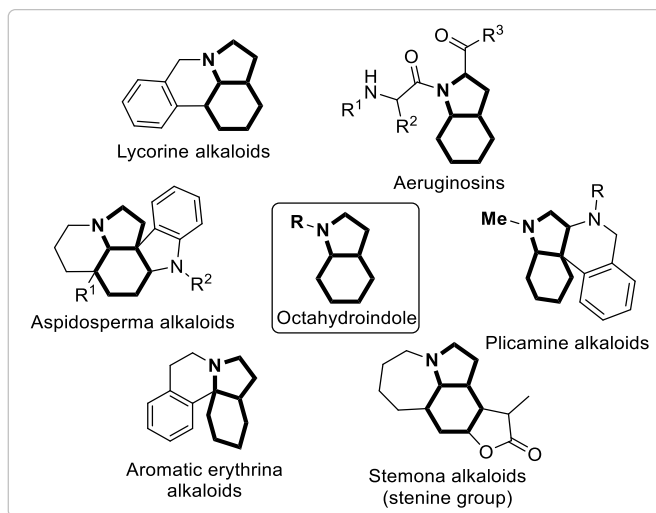
⁶⁷ Stork, G.; Niu D., Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239.

⁶⁸ Raheem, I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 706.

⁶⁹ Επιλεγμένες, πρόσφατες μεθοδολογίες με στόχο τα οκταϋδροϊνδόλια: a) Gan, P.; Smith, M. W.; Braffman, N. R.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3625. b) Wyler, B.; Brucelle, F.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1370. c) Pantaine, L.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3674. d) Mazurais, M.; Lescot, C.; Retailleau, P.; Dauban, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 66. e) Diethelm, S.; Schindler, C. S.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 6071. f) Sun, Z.; Zhou, M.; Li, X.; Meng, X.; Peng, F.; Zhang, H.; Shao, Z. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 6112.

⁷⁰ Επιλεγμένα παραδείγματα οικογενειών φυσικών προϊόντων που περιέχουν το οκταϋδροϊνδόλιο: a) Για τα αλκαλοειδή lycorine: Martin, S. F. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: New York, **1987**. b) Για τα αλκαλοειδή aspidosperma: Saxton, J. E. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Academic Press: San Diego, **1998**. c) Για τα

που είναι οκταϋδροϊνδόλια (Σχήμα 2.2). Η ερευνητική μας ομάδα έχει σαν αντικείμενο έρευνας τις νέες και αποδοτικές μεθοδολογίες για την σύνθεση οκταϋδροϊνδολικών παραγώγων.⁷¹ Η παρούσα διατριβή θα επικεντρωθεί στην σύνθεση οκταϋδροϊνδολίων τύπου Ερυθρίνα.



Σχήμα 2.2: Γενικές δομές αλκαλοειδών που περιέχουν οκταϋδροϊνδόλια.

Το γένος *Erythrina* (υποοικογένεια *Papilionoidae*) περιλαμβάνει περίπου 118 είδη και ευδοκμεί σε τροπικά κλίματα.⁷² Ωστόσο, ορισμένα είδη βρίσκονται και σε υποτροπικές περιοχές, όπως είναι η Νότια Αφρική, οι Νοτιοανατολικές Ηνωμένες Πολιτείες και τα Ιμαλάια. Ανάλογα με το είδος, φυτρώνει σε ξηρές πεδιάδες αλλά και σε υγρά δάση, συμπεριλαμβανομένων και των ορεινών περιοχών των Άνδεων (άνω των 3000 μέτρων). Τα είδη τύπου Ερυθρίνα καλλιεργούνται ευρέως ως καλλωπιστικά φυτά, ενώ οι βρώσιμοι καρποί ορισμένων είναι περιζήτητοι για τα θρεπτικά τους συστατικά. Τα άνθη τους είναι άοσμα και έχουν ένα χαρακτηριστικό κοκκινωπό χρώμα, ενώ το άφθονο νέκταρ τους χαρακτηρίζεται από την υψηλή περιεκτικότητά του σε σακχαρόζη και εξόζες.⁷³

Παλαιότερα, τα αλκαλοειδή τύπου Ερυθρίνα χρησιμοποιούνταν ως ηρεμιστικά στην παραδοσιακή μεξικάνικη ιατρική, ενώ σήμερα είναι γνωστό ότι αυτό το γένος παράγει

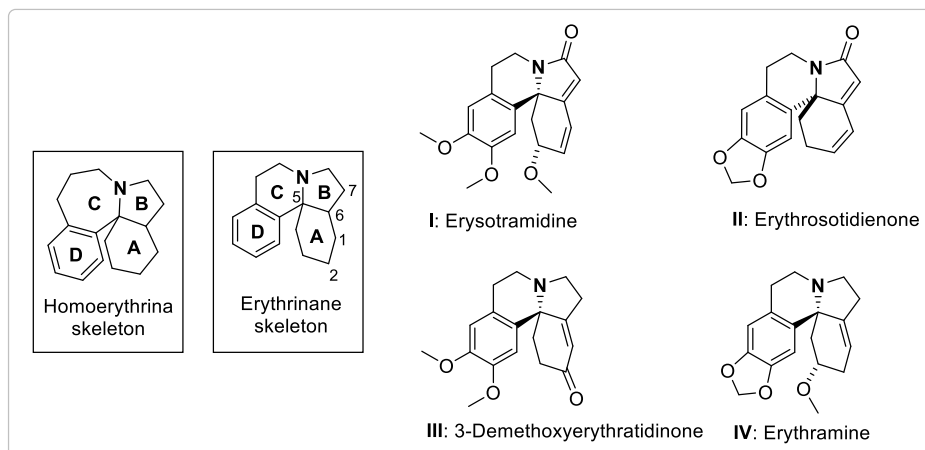
αλκαλοειδή stemona: Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1908. d) Για τα αλκαλοειδή aeruginosins: Ersmark, K.; Del Valle, J. R.; Hanessian, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1202. e) Για τα αλκαλοειδή erythrina: Amer, M. E.; Shamma, M.; Freyer, A. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 329. f) Για τα αλκαλοειδή plicamine και άλλα ανάλογα: Zhan, G.; Zhou, J.; Liu, R.; Liu, T.; Guo, G.; Wang, J.; Xiang, M.; Xue, Y.; Luo, Z.; Zhang, Y.; Yao, G. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 760.

⁷¹ a) Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Ioannou, G. I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4020. b) Τριανταφυλλάκης, Μ. Διδακτορική Διατριβή. Ανάπτυξη της πράσινης και βιώσιμης χημείας του διεγερμένου μοριακού οξυγόνου και εφαρμογή της σε συνθετικά προβλήματα, *Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης*, **2018**.

⁷² Sobarzo-Sánchez, E. *Alkaloids: Biosynthesis, Biological Roles and Health Benefits*; Nova Science: New York, **2015**.

⁷³ a) Bruneau, A. *Am. J. Bot.* **1997**, *84*, 54. b) Baker, I.; Baker, H. G. *Ann. Missouri Bot. Gard.* **1979**, *66*, 446.

σημαντικά φυσικά προϊόντα με πολύ σπουδαίες φαρμακευτικές ιδιότητες, αφού δρουν ως υπνωτικά,⁷⁴ αγχολυτικά,⁷⁵ αντιοξειδωτικά,⁷⁶ αντιφλεγμονώδη⁷² και παυσίπονα. Επίσης, χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της επιληψίας, της σχιζοφρένειας, της γυναικείας στειρότητας, των στομαχικών παθήσεων, των καρδιακών διαταραχών και της γονόρροιας.⁷²



Σχήμα 2.3: Κύριες κατηγορίες αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα στις οποίες ο δακτύλιος D είναι αρωματικός.

Τα αλκαλοειδή τύπου Ερυθρίνα χαρακτηρίστηκαν στο τέλος του 19ου αιώνα και όσον αφορά τη δομή τους, περιέχουν τέσσερις συνδεδεμένους δακτυλίους, με την ένδειξη A, B, C και D (Σχήμα 2.3). Ανάλογα με τη φύση του D δακτυλίου μπορούν να είναι είτε αρωματικά είτε μη αρωματικά (λακτονικά), με την πλειονότητα των ερευνητικών δημοσιεύσεων να έχει επικεντρωθεί στη σύνθεση των αρωματικών.⁷⁷ Τα αρωματικά με την σειρά τους μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες: στα ομοερυθρινικά αλκαλοειδή με σύστημα δακτυλίων [6,5,7,6] και στις ερυθρινάνες με σύστημα δακτυλίων [6,5,6,6] (Σχήμα 2.3).⁷² Οι στρατηγικές σύνθεσης για τέτοιου είδους τετρακυκλικά ανάλογα είναι αναρίθμητες στην βιβλιογραφία,⁷⁸ ενώ οι αρωματικές ερυθρίνες έχουν αποτελέσει στο παρελθόν πρόκληση για τους συνθετικούς χημικούς λόγω της πολυπλοκότητας και της βιολογικής δραστηριότητάς τους.⁷⁹ Η θέση και ο αριθμός των διπλών δεσμών στους δακτυλίους A και B οδηγούν σε μία ακόμη υποκατηγοριοποίηση, στα διενοειδή (ένωση I και II, Σχήμα 2.3) και στα αλκενοειδή

⁷⁴ Flausino, O.; Pereira A. M.; Bolzani, V. D. S.; Nunes-de-Souza, R. L. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 375.

⁷⁵ Flausino, O.; Santos, L. D. A.; Verli, H.; Pereira, A. M.; Bolzani, V. D. S.; Nunes-de-Souza, R. L. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 48.

⁷⁶ Juma, B. F.; Majinda, R. T. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1397.

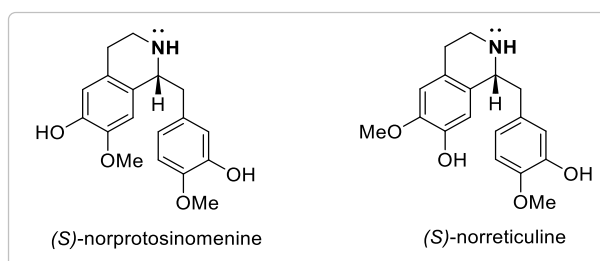
⁷⁷ Για πρόσφατο παράδειγμα σύνθεσης λακτονικού, δείτε: a) Clementson, S.; Jessing, M.; Pedersen, H.; Vital, P.; Kristensen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8783. b) Για παράδειγμα σύνθεσης αρωματικού, δείτε: Heller, S. T.; Kiho, T.; Narayan, A. R. H.; Sarpong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11129.

⁷⁸ Reimann, E. *Progress in the chemistry of organic natural products*; Springer-Verlag: Wien, **2007**.

⁷⁹ a) Dyke, S. F.; Quessy, S. N. *The Alkaloids*; Academic Press: New York, **1981**. b) Sano, T.; Tsuda, Y. *The Alkaloids*; Academic Press: New York, **1996**.

(ένωση III και IV, Σχήμα 2.3).⁸⁰ Τα διενοειδή χαρακτηρίζονται από ένα συζυγιακό σύστημα που εκτείνεται στους C1-C2 και C6-C7, ενώ τα αλκενοειδή παρουσιάζουν μόνο ένα διπλό δεσμό μεταξύ των C1-C2 ή C1-C6 ή C6-C7. Το παρόν κεφάλαιο επικεντρώνεται στη σύνθεση αρωματικών ερυθρινανών και πιο συγκεκριμένα στην σύνθεση διενοειδών.

Η έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα για την αποσαφήνιση της βιοσυνθετικής πορείας των αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα είναι περιορισμένη. Οι πρώτες μελέτες έγιναν από τον Barton⁸¹ και τους συνεργάτες του, όπου μέσω μιας σειράς πειραμάτων *in vivo* και *in vitro*, έδειξαν ότι ένα παράγωγο ισοκινολίνης, η (*S*)-norprotosinomenine, είναι το κύριο πρόδρομο μόριο που λαμβάνει μέρος στη βιοσύνθεση αυτών των αλκαλοειδών. Η υπόθεση αυτή επανεξετάστηκε και αναθεωρήθηκε εν τέλει από τον Zenk,⁸² ο οποίος έδειξε ότι το πρόδρομο μόριο είναι η (*S*)-norreticuline (Σχήμα 2.4).



Σχήμα 2.4: Προτεινόμενα πρόδρομα μόρια της βιοσύνθεσης των αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα.

Οι πρώτες προσπάθειες σύνθεσης των αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα πραγματοποιήθηκαν πάνω από 65 χρόνια πριν με τις πρωτοποριακές συνθέσεις των Belleau,⁸³ Mondon⁸⁴ και Prelog.⁸⁵ Από τότε, πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν πραγματοποιηθεί για τη σύνθεση αυτής της κατηγορίας φυσικών προϊόντων. Ανάλογα με το ποιος δακτύλιος συντίθεται στα τελευταία βήματα, οι μέθοδοι για τη σύνθεση του βασικού σκελετού τους ταξινομούνται σε τρεις διαφορετικούς τύπους (Σχήμα 2.5):⁸⁶ i) σχηματισμός του δακτυλίου A με την εισαγωγή μιας μονάδας τεσσάρων ανθράκων στον τρικυκλικό σκελετό⁸⁷ ii) σχηματισμός του δακτυλίου B από το C-5 σπироκυκλικό σύστημα⁸⁸ iii) σχηματισμός του δακτυλίου C με το τεταρτοταγές κέντρο C-5 να δημιουργείται μέσω μιας ενδομοριακής

⁸⁰ Kalaitzakis D.; Montagnon T.; Antonatou E.; Vassilikogiannakis G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3714.

⁸¹ a) Barton, D. H. R.; Boar, R. B.; Widdowson, D. *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 1213.

⁸² a) Maier, U. H.; Zenk, M. H. *Chem. Commun.* **1997**, 2313. b) Zenk, M. H.; Juenger, M. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2757.

⁸³ Belleau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5765.

⁸⁴ Mondon, A. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 578.

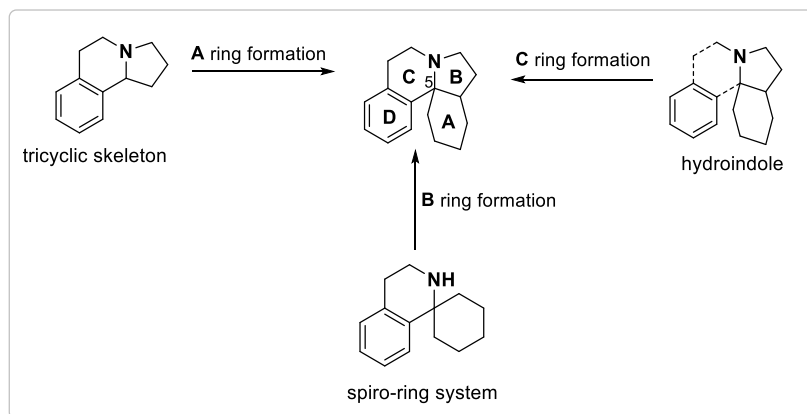
⁸⁵ Prelog, V. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 33.

⁸⁶ Wang, Q.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 601.

⁸⁷ a) Wasserman, H. H.; Amici, R. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5843. b) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Heterocycles* **1992**, *33*, 497.

⁸⁸ Ahmed-Schofield, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1478.

κυκλοποίησης υδροϊνδολίου ή μιας ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης⁸⁹ (Σχήμα 2.5). Ωστόσο, μπορεί να πραγματοποιηθεί και ο ταυτόχρονος ή ο διαδοχικός σχηματισμός δύο δακτυλίων, για παράδειγμα των A/B, A/C, B/C, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει γίνει η επιτυχής σύνθεση όλων των μη αρωματικών δακτυλίων A/B/C σε ένα βήμα.⁹⁰



Σχήμα 2.5: Στρατηγικές σύνθεσης του πολυκυκλικού συστήματος των αρωματικών αλκαλοειδών Ερυθρίνα.

Το φυσικό προϊόν *erysotramidine* απομονώθηκε από το είδος *Erythrina arborescens Roxb*⁹¹ και έκτοτε έχει συντεθεί αρκετές φορές από διάφορες ερευνητικές ομάδες. Το ρακεμικό του μίγμα συντέθηκε πρώτα από την ερευνητική ομάδα του Haruna⁹² το 1978, ενώ ακολούθησε και η ασύμμετρη σύνθεσή του από την ερευνητική ομάδα του Tsuda⁹³ το 1993. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται πως η σύνθεση του *erysotramidine* πραγματοποιείται συνήθως από 8 έως 22 συνθετικά βήματα.⁹⁴ Η πιο σύντομη συνθετική πορεία έχει πραγματοποιηθεί από την ερευνητική ομάδα του Padwa⁹⁵ σε 6 συνθετικά βήματα. Ενδεικτικά παρατίθενται παρακάτω οι συνθετικές πορείες της ερευνητικής ομάδας του Padwa για το ρακεμικό μίγμα, όπου χρησιμοποιούνται υψηλές θερμοκρασίες αντίδρασης για πολλές μέρες, καθώς και τοξικοί διαλύτες (Σχήμα 2.6) και η ασύμμετρη σύνθεση της ερευνητικής ομάδας του

⁸⁹ a) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135. b) Allin, S. M.; James, S. L.; Elsegood, M. R. J.; Martin, W. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9464. c) Kim, G.; Kim, J. H.; Lee, K. Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2185. d) Jousse, C.; Demaële, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 909.

⁹⁰ Padwa, A.; Hennig, R.; Kappe, C. O.; Reger, T. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1144.

⁹¹ Ito, K.; Furukawa, H.; Haruna, M. *Yakugaku Zasshi* **1973**, *93*, 1611.

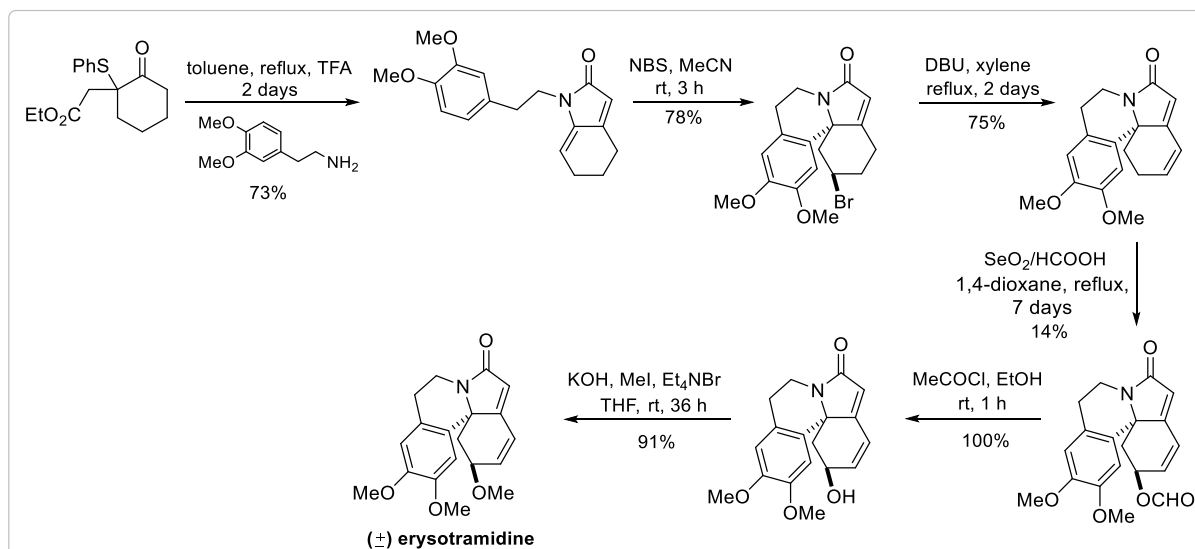
⁹² Ito, K.; Suzuki, F.; Haruna, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 733.

⁹³ Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneco, C.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2087.

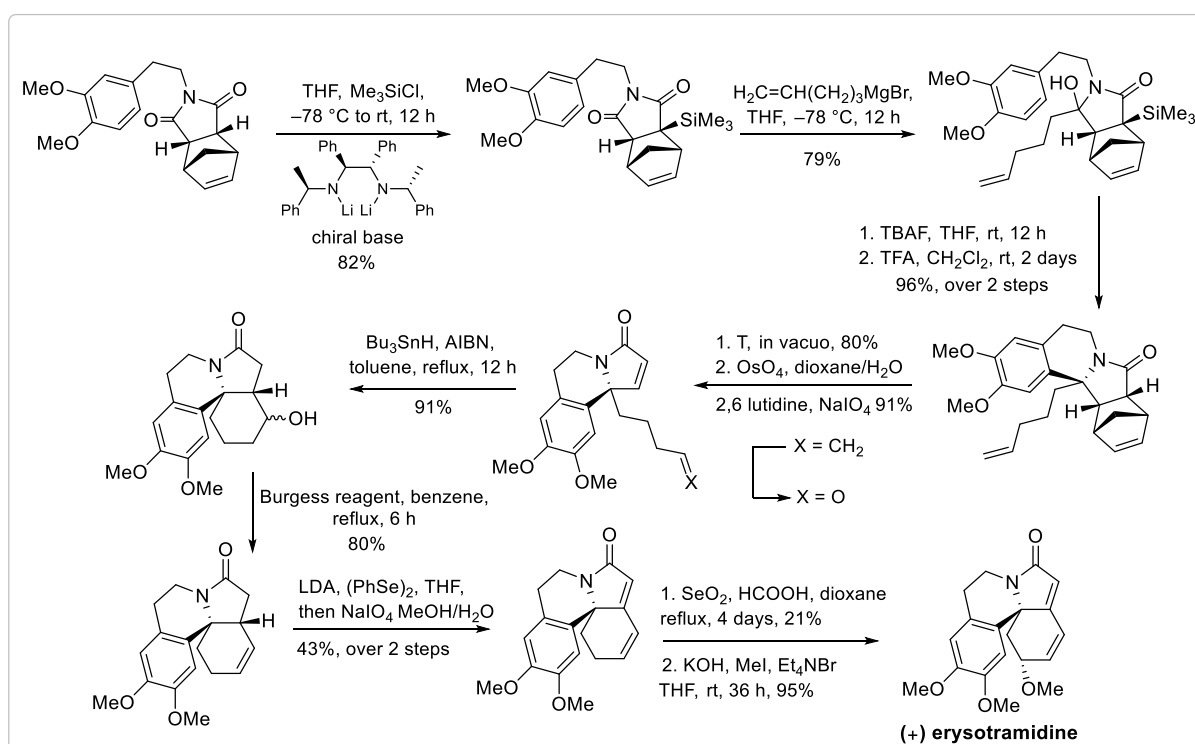
⁹⁴ Για την σύνθεση του *erysotramidine*: a) Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2373. b) Paladino, M.; Zaifman, J.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3422. c) Ju, X.; Hu, X.; Shi, H.; Ma, S.; He, F.; Wang, X.; Xie, X.; She, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4839. d) Zhang, F.; Simpkins, N. S.; Blake, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1963. e) Padwa, A.; Lee, H. I.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8209. f) Mostowicz, D.; Dygas, M.; Kałuzna, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1957. g) L'Homme, C.; Ménard, M. A.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8481. h) Tietze, L. F.; Tölle, N.; Kratzert, D.; Stalke, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5230.

⁹⁵ Lee, H. I.; Cassidy, M. P.; Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5067.

Simpkins⁹⁶ σε 11 βήματα (Σχήμα 2.7). Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται η σύνθεση μιας πρόδρομης ένωσης για τη σύνθεση του *erysotramidine*, καθώς και της προτεινόμενης δομής του *erythro*sotidienone (Σχήμα 2.3).



Σχήμα 2.6: Σύνθεση του φυσικού προϊόντος (±) *erysotramidine* από την ερευνητική ομάδα του Padwa το 2003.



Σχήμα 2.7: Ασύμμετρη σύνθεση του φυσικού προϊόντος (+) *erysotramidine* από την ερευνητική ομάδα του Simpkins το 2005.

⁹⁶ Blake A. J.; Gill C.; Greenhalgh D. A.; Simpkins N. S.; Zhang F. *Synthesis* **2005**, *19*, 3287.

2.2 Στόχος

Οι κυκλοποιήσεις μέσω μηχανισμού ριζών είναι ένα γνωστό και αποτελεσματικό εργαλείο για την σύνθεση πολυκυκλικών ενώσεων.⁹⁷ Παρ' όλα αυτά, ο σχηματισμός των πρόδρομων μορίων για τη δημιουργία της επιθυμητής ρίζας απαιτούσε πρωτόκολλα πολλαπλών σταδίων και χρήση τοξικών αντιδραστηρίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες. Επιπλέον, επικρατούσε η πεποίθηση ότι τέτοιου είδους αντιδράσεις ελέγχονταν δύσκολα. Η αντίληψη αυτή καταρρίφθηκε με τη ραγδαία ανάπτυξη ήπιων και αποτελεσματικών φωτοκαταλυτικών μεθόδων για την παραγωγή ριζών.⁹⁸

Η ερευνητική μας ομάδα έχει μεγάλη εμπειρία⁹⁹ στις αντιδράσεις που πραγματοποιούνται μέσω μηχανισμού μεταφοράς ενέργειας.¹⁰⁰ Ξεκινώντας από απλές, επίπεδες και εύκολα προσβάσιμες πρόδρομες ενώσεις, όπως τα υποκατεστημένα φουράνια, έχουν συντεθεί πολύτιμοι σκελετοί διαφόρων αλκαλοειδών.⁹⁹ Πολλά παραδείγματα σύνθεσης αζωτούχων ενώσεων μέσω κυκλοποίησης φωτοκαταλυτικά παραγόμενων ελεύθερων ριζών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.¹⁰¹

Έχοντας σαν γνώμονα τα παραπάνω, τη σπουδαία βιολογική δραστηριότητα των φυσικών αλκαλοειδών και την επιτακτική ανάγκη εύρεσης νέων, πράσινων και πιο αποδοτικών μεθοδολογιών για τη σύνθεση μοριακά πολύπλοκων δομών, θελήσαμε να αναπτύξουμε μια νέα μεθοδολογία για τη σύνθεση του βασικού σκελετού αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα. Σε αυτήν, ο μεγάλος στόχος ήταν η επίτευξη του συνδυασμού δύο διαφορετικών φωτοκαταλυτικών διαδικασιών (μεταφορά ενέργειας και μεταφορά ηλεκτρονίου) σε ένα συνθετικό στάδιο για τη σύνθεση πολυκυκλικών αλκαλοειδών, ξεκινώντας από απλά πρόδρομα μόρια (Σχήμα 2.8).

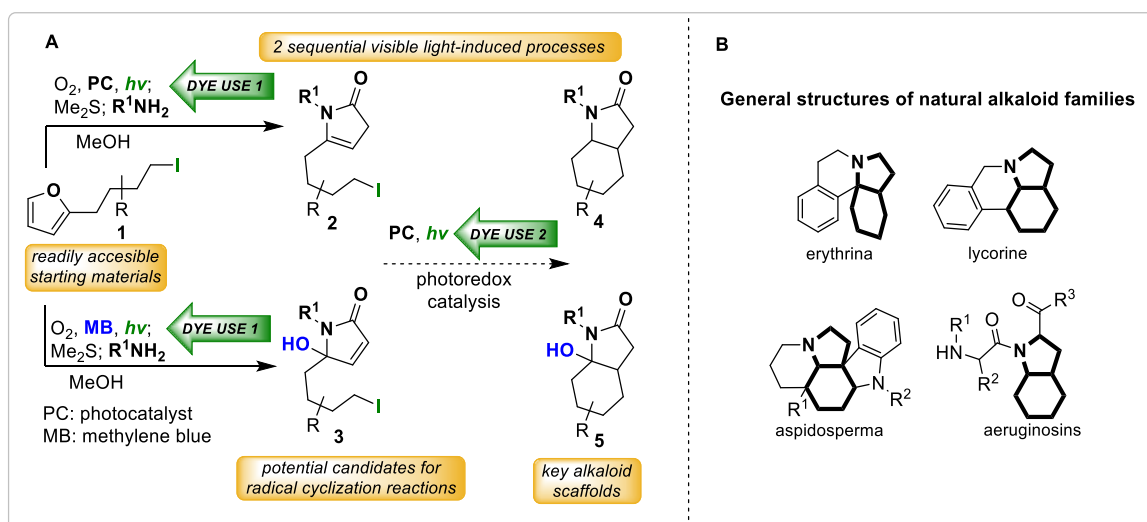
⁹⁷ a) Pitre, S. P.; Weires, N. A.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2800. b) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692.

⁹⁸ a) Leitch, J. A.; Rossolini, T.; Rogova, T.; Maitland, J. A. P.; Dixon, D. J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2009. b) Péter, A.; Perry, G. J. P.; Procter, D. J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2135. c) Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y. Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748. d) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850. e) Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3359.

⁹⁹ Για επιλεγμένες δημοσιεύσεις, δείτε: a) Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Triantafyllakis, M.; Daskalakis, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1146. b) Kalaitzakis, D.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3596. c) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.

¹⁰⁰ Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190.

¹⁰¹ Ενδεικτικά παραδείγματα κυκλοποιήσεων μέσω φωτοκαταλυτικά παραγόμενων ριζών για την σύνθεση πολύπλοκων αζωτούχων ενώσεων: a) Zhao, Q. S.; Xu, G. Q.; Xu, J. T.; Wang, Z. Y.; Xu, P. F. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2206. b) Liu, X. Y.; Qin, Y. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1877. c) Festa, A. A.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4401. d) Wu, K.; Du, Y.; Wei, Z.; Wang, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7443. e) Alpers, D.; Gallhof, M.; Witt, J.; Hoffmann, F.; Brasholz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1402. f) Davies, J.; Svejstrup, T. D.; Reina, D. F.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8092. g) Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1911. h) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474. i) Musacchio, A. J.; Nguyen, L. Q.; Beard, G. H.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12217.



Σχήμα 2.8: **A)** Η υπόθεση-στόχος για την σύνθεση του βασικού σκελετού αλκαλοειδών χρησιμοποιώντας διαδοχικούς φωτοκαταλυτικούς μετασχηματισμούς. **B)** Δομές αλκαλοειδών.

Είναι ήδη γνωστό, πως μέσω φωτοκαταλυτικών μετασχηματισμών που περιλαμβάνουν τον σχηματισμό ενδιαμέσων υψηλής ενέργειας, μπορούν να συντεθούν μόρια με μεγάλη μοριακή πολυπλοκότητα.¹⁰² Ο στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι ο μετασχηματισμός απλών και επίπεδων μορίων (κυρίως με sp^2 άνθρακες και λίγους δακτυλίους) σε μεγαλύτερα και τρισδιάστατα μόρια (κυρίως με sp^3 άνθρακες και πολλαπλούς συμπυκνωμένους δακτυλίους) σε ένα και μόνο συνθετικό βήμα, κάτι το οποίο είναι ζητούμενο στη μοντέρνα φαρμακευτική χημεία.¹⁰³

Ωστόσο, ο συγκεκριμένος στόχος ήταν αρκετά φιλόδοξος, αν αναλογιστεί κανείς ότι οι θερμικές αλυσιδωτές αντιδράσεις¹⁰⁴ έχουν αξιοποιηθεί αρκετά, ενώ οι αλληπάλληλες φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις δεν έχουν μελετηθεί σχεδόν καθόλου,¹⁰⁵ καθώς περιορίζονται στη χρήση μόνο ενός φωτοκαταλύτη. Ως αποτέλεσμα, οι αντιδράσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν είναι συγκεκριμένες και η σειρά αυτών καθορισμένη. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί παραδείγματα πολλαπλών φωτοκαταλυόμενων οξειδωτικών ή αναγωγικών αντιδράσεων, ενώ σπανίως συναντώνται περιπτώσεις συνδυασμού οξειδοαναγωγικών σταδίων ή σταδίων μεταφοράς ενέργειας/ηλεκτρονίου. Σε όλες τις προαναφερθείσες αναφορές παίρνει μέρος μόνο ένας φωτοκαταλύτης.¹⁰⁶ Μέχρι πρότινος, υπήρχε η πεποίθηση πως η μη αποδοτική μεταφορά ενέργειας και ηλεκτρονίων μεταξύ φωτοκαταλυτών (intercatalyst quenching) ήταν ανυπέρβλητο εμπόδιο όσον αφορά τη χρήση πολλών

¹⁰² a) Kärkäs, M. D.; Porco, Jr., J. A.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9683. b) Nicholls, T. P.; Leonori, D.; Bissember, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1248.

¹⁰³ a) Caille, S.; Cui, S.; Faul, M. M.; Mennen, S. M.; Tedrow, J. S.; Walker, S. D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4583 b) Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405. c) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.

φωτοκαταλυτών σε μία αλληλουχία διαδοχικών αντιδράσεων. Οι μόνες περιπτώσεις διπλής κατάλυσης που έχουν αναφερθεί και περιλαμβάνουν ένα φωτοκαταλυτικό βήμα, αφορούν μια δεύτερη καταλυτική οντότητα, όπως η χρήση ενός οργανοκαταλύτη για την εισαγωγή εναντιοεκλεκτικότητας παράλληλα με τη φωτοχημική διαδικασία.¹⁰⁷

Στην παρούσα έρευνα προτείνονται δύο λύσεις σε αυτό το πρόβλημα. Η πρώτη λύση αφορά τη διεύρυνση αντιδράσεων που μπορούν να επιτευχθούν με την παρουσία ενός ιδιαίτερα ισχυρού φωτοκαταλύτη, έτσι ώστε τόσο η επιθυμητή μεταφορά ενέργειας όσο και η μεταφορά ηλεκτρονίου να μπορούν να επιτευχθούν μέσα σε ένα συνθετικό βήμα. Η δεύτερη ίσως πιο ενδιαφέρουσα λύση, είναι η ανάπτυξη της ιδέας «της χημικής απενεργοποίησης» ενός φωτοκαταλύτη, με αποτέλεσμα περισσότεροι φωτοκαταλύτες να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αλληλάλληλες φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις. Η υλοποίηση αυτής της ιδέας βασίζεται στην απενεργοποίηση του ενός φωτοκαταλύτη, αφού εκπληρώσει το ρόλο του, επιτρέποντας στο δεύτερο καταλύτη να αναλάβει τον έλεγχο των υπολειπόμενων αντιδράσεων προς τον σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων. Μία τέτοια μεθοδολογία συνδυασμού δύο διαφορετικών φωτοκαταλυτών σε μια αλληλουχία αντιδράσεων δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

¹⁰⁴ a) Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866. b) Ardkhean, R.; Caputo, D. F. J.; Morrow, S. M.; Shi, H.; Xiong, Y.; Anderson, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1557.

¹⁰⁵ a) Για ένα άρθρο ανασκόπησης, δείτε: Chen, J. R.; Yan, D. M.; Wei, Q.; Xiao, W. J. *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 148. Για επιλεγμένα παραδείγματα, δείτε: b) Xu, D.; Li, H.; Pan, G.; Huang, P.; Oberkofler, J.; Reich, R. M.; Kühn, F. E.; Guo, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4372. c) Wang, Z. S.; Chen, Y. B.; Zhang, H. W.; Sun, Z.; Zhu, C.; Ye, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3636. d) Wu, Y.; Zhang, Y.; Jiang, M.; Dong, X.; Jalani, H. B.; Li, G.; Lu, H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6405. e) Metternich, J. B.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1040. Για φωτοκαταλύσιμη MCR, δείτε: f) Garbarino, S.; Ravelli, D.; Protti, S.; Basso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15476.

¹⁰⁶ Για χαρακτηριστικά παραδείγματα συνδυασμού μεταφοράς ενέργειας και ηλεκτρονίου χρησιμοποιώντας έναν φωτοκαταλύτη, δείτε: a) Eivgi, O.; Sutar, R. L.; Reany, O.; Lemcoff, N. G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2352. b) Sutar, R. L.; Levin, E.; Butilkov, D.; Goldberg, I.; Reany, O.; Lemcoff, N. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 764. c) Levin, E.; Mavila, S.; Eivgi, O.; Tzur, E.; Lemcoff, N. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12384.

¹⁰⁷ a) Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4051. b) Barham, J. P.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11732. c) McLean, E. B.; Lee, A. L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4881. d) Lang, X.; Zhao, J.; Chen, X. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3026. e) Levin, M. D.; Kim, S.; Toste, F. D. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 293. f) Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Tsopanakis, V.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2817.

2.3 Αποτελέσματα - Συζήτηση

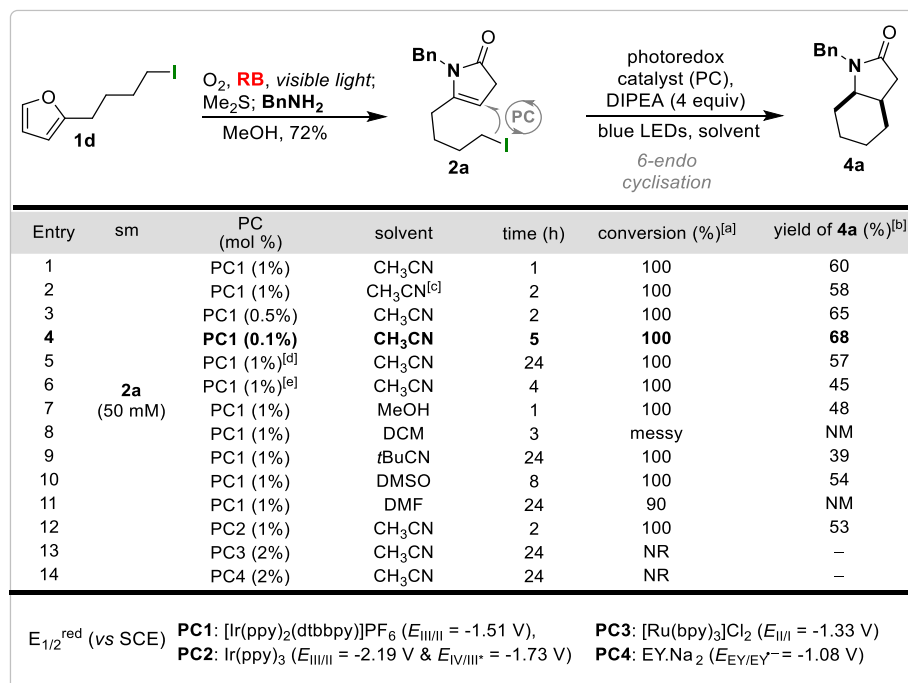
Πριν επιχειρήσουμε να αποδείξουμε ότι οι επιθυμητές διαδοχικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις ενός σταδίου είναι εφικτές, θα πρέπει να εξεταστεί και να επιβεβαιωθεί ότι κάθε βήμα μπορεί να πραγματοποιηθεί ξεχωριστά (Σχήμα 2.8A). Κατά το πρώτο βήμα πραγματοποιείται οξειδωση φουρανικών υποστρωμάτων από διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$),¹⁰⁸ ένα αντιδραστήριο μη τοξικό και με αξιοσημείωτη δραστηριότητα. Η οικονομία ατόμων που το χαρακτηρίζει είναι γνωστή μιας και τα δύο άτομά του ενσωματώνονται στο αρχικό υπόστρωμα. Παρουσία ακτινοβολίας ορατού φωτός, ο υπάρχων φωτοευαισθητοποιητής διεγείρεται. Έπειτα, μεταβαίνει στη χαμηλότερη ενεργειακά τριπλή κατάσταση (T_1) από όπου μπορεί να πραγματοποιήσει μεταφορά ενέργειας στο οξυγόνο βασικής κατάστασης, που με την σειρά του διεγείρεται προς την απλή διεγερμένη του κατάσταση ($^1\text{O}_2$). Η ερευνητική μας ομάδα έχει αξιοποιήσει το $^1\text{O}_2$ για την αποτελεσματική ανάπτυξη μεθοδολογιών προς την σύνθεση πολυκυκλικών μορίων σε ένα συνθετικό στάδιο.¹⁰⁹ Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιώντας διαφορετικούς φωτοευαισθητοποιητές συνθέτηκαν οι ενδιάμεσες ενώσεις τύπου **2**^{99a} και τύπου **3**^{99b-c}, ξεκινώντας από τα ίδια φουράνια (Σχήμα 2.8A). Οι λακτάμες τύπου **2** προκύπτουν όταν χρησιμοποιείται το rose Bengal (RB) ως φωτοευαισθητοποιητής, ενώ τα οξειδωμένα ανάλογα τύπου **3** προκύπτουν παρουσία του φωτοευαισθητοποιητή μπλε του μεθυλενίου (MB). Το MB μπορεί να δράσει και σαν οξειδοαναγωγικό μέσο στο σκοτάδι, πραγματοποιώντας την οξείδωση του ενδιάμεσου **2** προς το **3**, μέσω σχηματισμού κατάλληλης ρίζας η οποία παγιδεύεται από το μοριακό οξυγόνο $^3\text{O}_2$.^{99c} Οι προκύπτουσες λακτάμες **2** και **3** έχουν από έναν διπλό δεσμό κατάλληλα τοποθετημένο, ο οποίος μπορεί να δράσει ως δέκτης πυρηνόφιλων φωτοπαραγόμενων ριζών. Με αυτόν τον τρόπο, μπορούν να σχηματιστούν οι πολυκυκλικές ενώσεις τύπου **4** και **5** (Σχήμα 2.8A), οι οποίες αποτελούν τα βασικά δομικά μοτίβα μιας ευρείας κατηγορίας πολυκυκλικών αλκαλοειδών (Σχήμα 2.8B).

Το φούρυλο-αλκυλοϊωδίδιο **1d** συντέθηκε πολύ εύκολα και μετασχηματίστηκε σε πυρρολόνη **2a** μέσω φωτοοξειδωσης, παρουσία RB ως φωτοευαισθητοποιητή και βενζυλαμίνης ως πηγή αζώτου, με απόδοση 72% (Σχήμα 2.9). Η ένωση **2a** απομονώθηκε και

¹⁰⁸ Για επιλεγμένες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που αφορούν το οξυγόνο απλής κατάστασης, δείτε: a) Ghogare, A. A.; Greer, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994. b) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Stratakis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15480.

¹⁰⁹ a) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 180. b) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8636. c) Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031. d) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001. e) Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585.

υποβλήθηκε σε μία δεύτερη φωτοκατάλυση, κατά την οποία δοκιμάστηκαν διάφοροι ισχυροί αναγωγικοί καταλύτες (PC1-PC4, Σχήμα 2.9), με τη βάση DIPEA να ενεργεί ως θυσιαστικός δότης ηλεκτρονίου κάθε φορά.¹¹⁰ Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε μια εκτενής μελέτη των



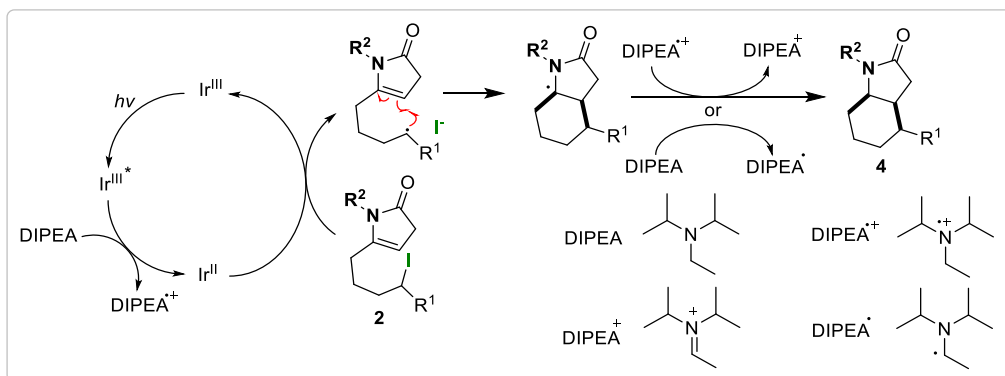
Σχήμα 2.9: Αναζήτηση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση του **4a** από το **2a** σε κλίμακα 0.1 mmol. [a] Προσδιορίστηκε με ¹H-NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. [b] Απόδοση μετά την απομόνωση. [c] Συγκέντρωση 0.1 M για το **2a**. [d] Χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα DIPEA. [e] Χρησιμοποιήθηκαν 4 ισοδύναμα Et₃N. NM (Not measured) = Δεν μετρήθηκε, NR (No reaction) = Δεν πραγματοποιήθηκε αντίδραση.

διαφόρων παραγόντων που επηρεάζουν την αντίδραση, όπως είναι ο καταλύτης, ο διαλύτης και τα ισοδύναμα βάσης DIPEA που χρησιμοποιήθηκαν (Σχήμα 2.9). Τα βέλτιστα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν χρησιμοποιώντας τον καταλύτη [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (PC1) σε διαλύτη MeCN (50 mM για το **2a**). Το ενδιαφέρον είναι ότι αντίδραση επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας μόνο 0.1 mol% καταλύτη (entry 4), παρά τη μη ενεργοποιημένη φύση του αλκυλοϊωδιδίου.¹¹¹ Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 5 ώρες, παρουσία DIPEA (4 equiv.) και πηγή ακτινοβολίας blue LEDs, αποδίδοντας το προϊόν **4a** ως ένα διαστερομερές με 68% απόδοση. Λόγω μεταφοράς ηλεκτρονίου από το φωτοκαταλύτη στο υπόστρωμα τύπου **2**,

¹¹⁰ Στο Σχήμα 2.9 παρουσιάζονται τα δυναμικά οξειδοαναγωγής για τους φωτοκαταλύτες που μελετήθηκαν. a) Για τον PC1, δείτε: Slinker, J. D.; Gorodetsky, A. A.; Lowry, M. S.; Wang, J.; Parker, S.; Rohl, R.; Bernhard, S.; Malliaras, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763. b) Για τον PC2, δείτε: Flamigni, L.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti, F. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 143. c) Για τον PC3, δείτε: Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159. d) Για τον PC4, δείτε: Lazarides, T.; McCormick, T.; Du, P.; Luo, G.; Lindley, B.; Eisenberg, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9192.

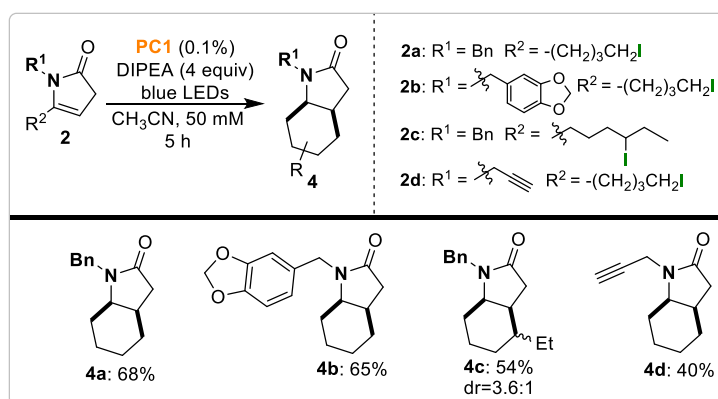
¹¹¹ Για χαρακτηριστικά παραδείγματα κυκλοποιήσεων μέσω ριζών με μη ενεργοποιημένα αλκυλοϊωδιδια, δείτε: a) Constantin, T.; Zanini, M.; Regni, A.; Sheikh, N. S.; Juliá, F.; Leonori, D. *Science* **2020**, *367*, 1021. b) Ye, S.; Zheng, D.; Wu, J.; Qiu, G. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2214. c) Alpers, D.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12167. d) Shen, Y.; Cornella, J.; Julia-Hernandez, F.; Martin, R. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 409. e) Hwang, J. Y.; Baek, J. H.; Shin, T. I.; Shin, J. H.; Oh, J. W.; Kim, K. P.; You, Y.; Kang, E. *J. Org. Lett.* **2016**, *18*, 4900. f) McTiernan, C. D.; Pitre, S. P.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2819.

πραγματοποιείται ομολυτική σχάση του δεσμού C-I και δημιουργείται μία ρίζα πάνω στον άνθρακα (Σχήμα 2.10). Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος τύπου **4** μέσω μιας 6-endo κυκλοποίησης, το οποίο είναι το πρώτο παράδειγμα φωτοεπαγόμενης κυκλοποίησης εναμιδίων γ-λακταμών.¹¹²



Σχήμα 2.10: Προτεινόμενος μηχανισμός για την μετατροπή του ενδιάμεσου **2** στο τελικό προϊόν **4**.

Οι βέλτιστες συνθήκες για τη φωτοκαταλυτική κυκλοποίηση του **2a**, εφαρμόστηκαν σε μία ποικιλία λακταμών τύπου **2**. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.11, τα υποστρώματα τύπου **2** (**2b–2d**) έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα τύπου **4** (**4b–4d**) με μέτριες αποδόσεις (40–65%).

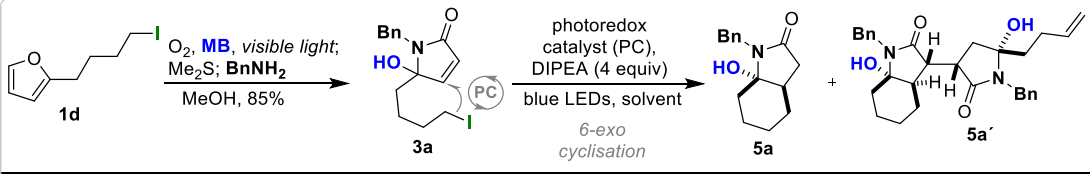


Σχήμα 2.11: Φωτοκαταλυτικός μετασχηματισμός των ακόρεστων γ-λακταμών τύπου **2** προς τις δικυκλικές λακτάμες τύπου **4**.

Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες για τη σύνθεση του βασικού σκελετού των αλκαλοειδών **5a**, ξεκινώντας από τη γ-υδρόξυ γ-λακτάμη **3a**. Η ένωση **3a**

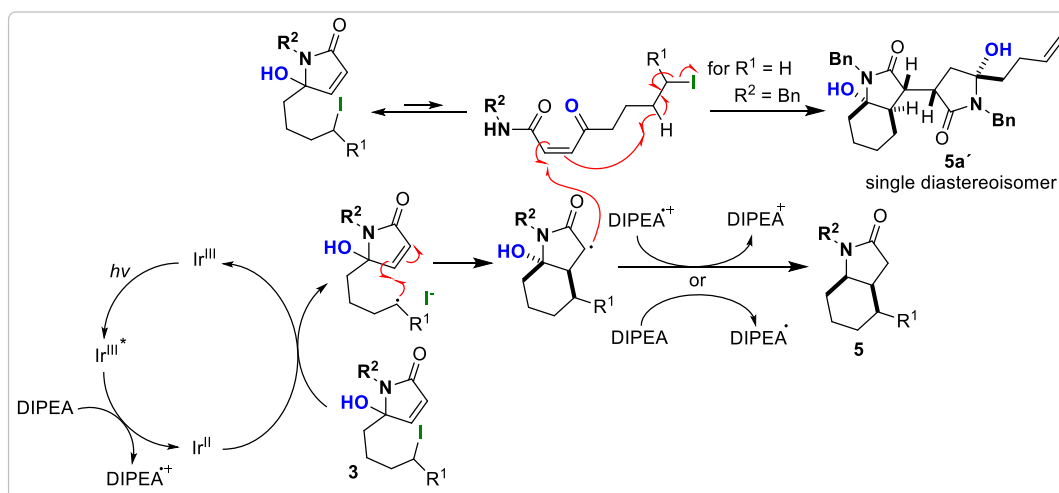
¹¹² Για χαρακτηριστικά παραδείγματα μη κυκλικών εναμιδίων, δείτε: a) Guo, J. Y.; Zhang, Z. Y.; Guan, T.; Mao, L. W.; Ban, Q.; Zhao, K.; Loh, T. P. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8792. b) Zhu, T. H.; Zhang, Z. Y.; Tao, J. Y.; Zhao, K.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6155. c) Fava, E.; Nakajima, M.; Tabaka, M. B.; Rueping, M. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4531. d) Courant, T.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 423.

συντέθηκε από το φουράνιο **1d**, αλλά παρουσία MB ως φωτοευαισθητοποιητή. Όταν αυτό το υπόστρωμα υποβλήθηκε στις προαναφερθείσες βέλτιστες συνθήκες (**2a**→**4a**), η 6-εξο κυκλοποίηση (**3a**→**5a**) πραγματοποιήθηκε επιτυχώς προς το επιθυμητό προϊόν **5a** (ένα διαστερομερές, entry 1, Σχήμα 2.12). Ωστόσο, σχηματίστηκε ταυτόχρονα ένα παραπροϊόν **5a'** (entry 1, Σχήμα 2.12) λόγω διμερισμού του **3a**. Ο προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού του προϊόντος **5a** και του παραπροϊόντος **5a'** παρουσιάζεται αναλυτικά στο Σχήμα 2.13. Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη DCM, το μοναδικό προϊόν που σχηματίστηκε ήταν το διμερές **5a'**, ως ένα διαστερομερές (entry 3). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως όταν αραιώθηκε το **3a** στα 30 mM σε διάλυμα MeCN, παρουσία 0.5% PC1 και DIPEA (4 equiv.), ελαχιστοποιήθηκε ο σχηματισμός του παραπροϊόντος **5a'** (entry 4). Σε αυτή την περίπτωση η κυκλοποίηση ολοκληρώθηκε σε μόλις 2 ώρες και το επιθυμητό προϊόν **5a** παρήχθη με 89% απόδοση.



Entry	sm	PC1 (mol %)	solvent	time (h)	conversion (%) ^[a]	5a/5a' ^[a]	yield of 5a (%) ^[b]	yield of 5a' (%) ^[b]
1	3a	0.1	CH ₃ CN	8	100	1.8/1	45	NM
2	(0.1 M)	0.5	CH ₃ CN	2	100	2/1	48	NM
3		0.5	DCM	24	85	0/100	–	60
4	3a	0.5	CH ₃ CN	2	100	95/5	89	–

Σχήμα 2.12: Αναζήτηση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση του **5a** από το **3a** (0.1 mmol). [a] Προσδιορίστηκε με ¹H-NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. [b] Απόδοση μετά την απομόνωση.



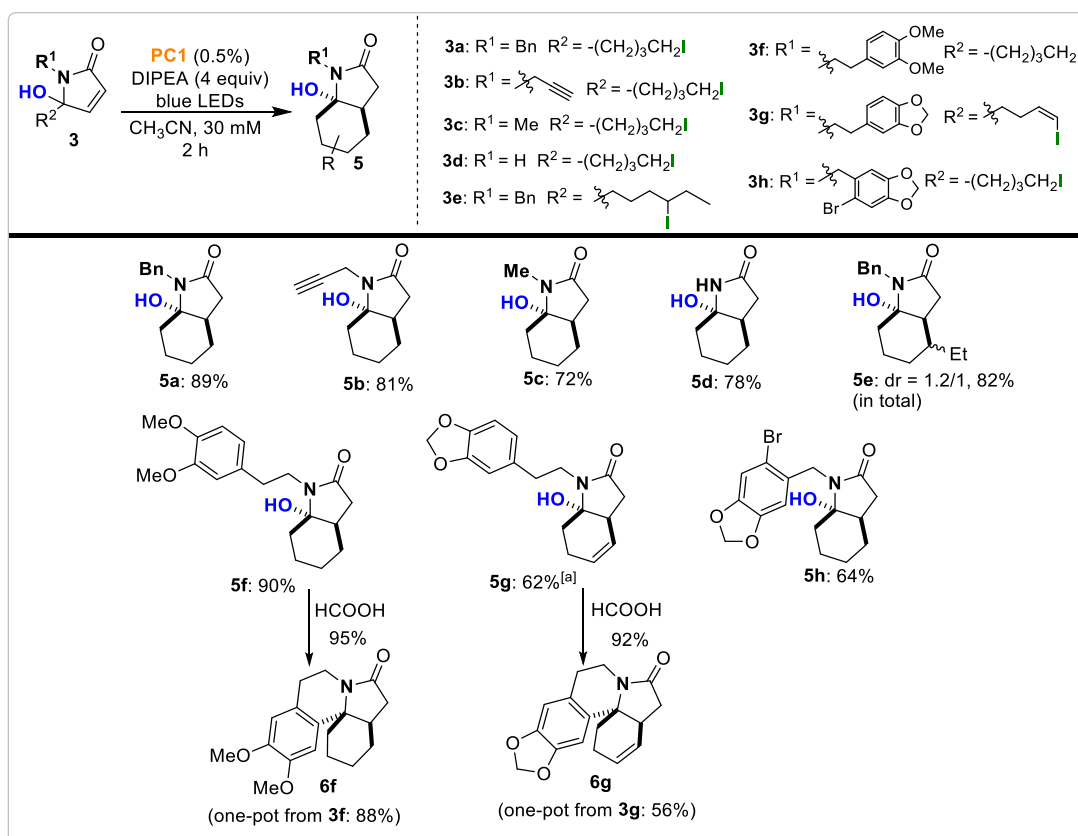
Σχήμα 2.13: Προτεινόμενος μηχανισμός μετατροπής του ενδιάμεσου **3** στο προϊόν **5** και στο παραπροϊόν **5a'**.

Οι βέλτιστες συνθήκες φωτοκατάλυσης (entry 4, Σχήμα 2.12) εφαρμόστηκαν σε μία ποικιλία λακταμών τύπου **3**. Οι κυκλοποιήσεις των υποστρωμάτων τύπου **3** (**3b-3h**→**5b-5h**) αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικές σε σχέσεις με αυτές του τύπου **2**, με αποδόσεις που κυμαίνονται από 62 έως 90% (Σχήμα 2.14). Η αντίδραση ήταν επιτυχής χρησιμοποιώντας και το βίνυλο-ιωδίδιο **3g** προς τον σχηματισμό του προϊόντος **5g**. Τα βίνυλο-ιωδίδια έχουν υψηλότερη ενέργεια διάστασης δεσμού από τα αλκυλοϊωδίδια, γεγονός που εξηγεί γιατί σε αυτή την περίπτωση η αντίδραση χρειάστηκε 16 ώρες για να ολοκληρωθεί.^{53b} Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία ενός άρυλο-βρωμιδίου (**3h**→**5h**) δεν επηρέασε την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Οι ενώσεις **5f** και **5g** κατεργάστηκαν με HCOOH προς τον εντυπωσιακό σχηματισμό ολόκληρου του σκελετού των αρωματικών αλκαλοειδών Ερυθρίνα (προϊόντα **6f** και **6g**, Σχήμα 2.14) μέσω μιας ενδομοριακής κυκλοποίησης Pictet-Spengler.^{113,114} Η φωτοκαταλυτική κυκλοποίηση και η κυκλοποίηση Pictet-Spengler υπό όξινες συνθήκες πραγματοποιήθηκαν και σε ένα συνθετικό βήμα, αποδίδοντας τα πολυκυκλικά προϊόντα **6f** και **6g** (ξεκινώντας απευθείας από τα **3f** και **3g** αντίστοιχα) με συνολικές αποδόσεις 88 και 56%. Οι συγκεκριμένοι μετασχηματισμοί μέσω μιας διεργασίας ενός σταδίου οδηγούν στο σχηματισμό του τετρακυκλικού σκελετού των αρωματικών αλκαλοειδών Ερυθρίνα από πολύ απλές πρόδρομες ενώσεις. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό αν αναλογιστεί κανείς ότι ακόμα και μέχρι πολύ πρόσφατα, οι συνθέσεις του συγκεκριμένου σκελετού απαιτούσαν πολλά περισσότερα στάδια για να πραγματοποιηθούν.¹¹⁵

¹¹³ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030.

¹¹⁴ Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.

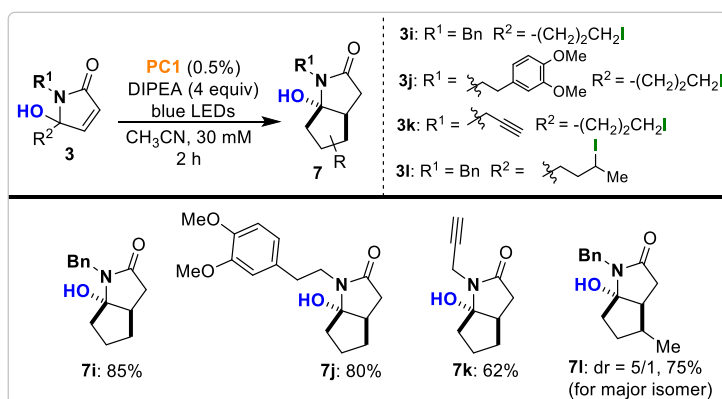
¹¹⁵ Για επιλεγμένα παραδείγματα: a) Luu, H. T.; Streuff, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 139. b) Umihara, H.; Yoshino, T.; Shimokawa, J.; Kitamura, M.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6915.



Σχήμα 2.14: Φωτοκαταλυτικός μετασχηματισμός των ακόρεστων γ-υδρόξυ γ-λακταμών τύπου **3** προς τις δικυκλικές λακτάμες τύπου **5**. [a] Για το **3g** η συγκέντρωση ήταν 25 mM και η αντίδραση αφέθηκε για 16 ώρες.

Οι ίδιες πειραματικές συνθήκες (entry 4, Σχήμα 2.12) χρησιμοποιήθηκαν στις ακόρεστες γ-λακτάμες **3i–3l** (Σχήμα 2.15) που φέρουν το ιώδιο στη γ-θέση της πλευρικής αλυσίδας. Σε αυτή την περίπτωση, η κυκλοποίηση προχώρησε όπως αναμενόταν προς τις δικυκλικές λακτάμες τύπου **7** με αποδόσεις 62–85%. Οι τελικές δομές που προκύπτουν αποτελούν τις δομικές μονάδες πολλών βιολογικά δραστικών ετεροκυκλικών ενώσεων.¹¹⁶

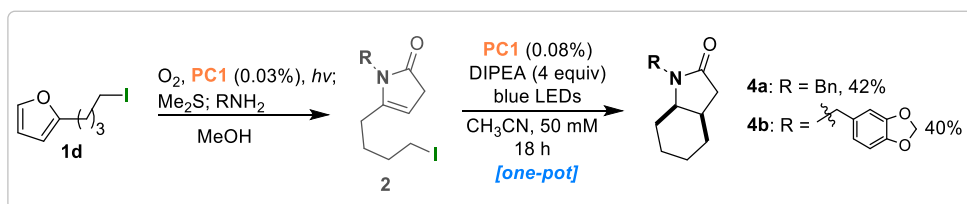
¹¹⁶ Για επιλεγμένα παραδείγματα: a) Zhang, J.; Ding, Y.; Huang, X. J.; Jiang, R. W.; Wang, Y.; Sun, P. H.; Fan, R. Z.; Zhang, X. Q.; Ye, W. C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 92218. b) Anderson, V. R.; Perry, C. M.; Robinson, D. M. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2006**, *6*, 417. c) Morita, H.; Fujiwara, M.; Yoshida, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5801.



Σχήμα 2.15: Φωτοκαταλυτικός μετασχηματισμός των ακόρεστων γ-υδροξυ γ-λακταμών τύπου **3** προς τις δικυκλικές λακτάμες τύπου **7**.

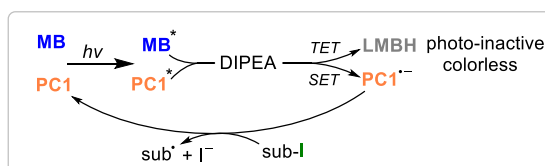
Έχοντας αναπτύξει και εφαρμόσει τα πρωτόκολλα βέλτιστων συνθηκών για την σύνθεση μίας σειράς δικυκλικών λακταμών **4**, **5** και **7**, μας κέντρισε το ενδιαφέρον η ιδέα του συνδυασμού των δύο φωτοεπαγόμενων βημάτων (της φωτοξείδωσης και της φωτοκαταλυόμενης κυκλοπροσθήκης) σε ένα συνθετικό στάδιο. Αρχικά, εξετάστηκε αν ένας ιδιαίτερα ισχυρός φωτοκαταλύτης, όπως είναι το πυριδινικό σύμπλοκο του ιριδίου (**III**) μπορεί να πραγματοποιήσει τον μετασχηματισμό του φουρανίου **1d** σε ενώσεις τύπου **4**. Πράγματι, οι ενώσεις τύπου **4** συντέθηκαν μέσω μιας διαδικασίας ενός σταδίου χρησιμοποιώντας εξ' αρχής τον PC1 (Σχήμα 2.16). Πιο συγκεκριμένα, η αντίδραση φωτοξείδωσης πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας 0.03% PC1 σε διαλύτη MeOH. Σε αυτό το στάδιο, μέσω φασματοσκοπίας NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης, διαπιστώθηκε ότι είχαν ληφθεί τα ίδια φωτοξειδωμένα προϊόντα (υδροϋπεροξειδία) όπως και στην περίπτωση παρουσίας του φωτοευαισθητοποιητή RB.¹¹⁷ Μετά την αναγωγή με DMS και την προσθήκη των κατάλληλων πρωτοταγών αμινών, σχηματίστηκαν οι αντίστοιχες πυρρολόνες **2a** και **2b**. Αυτές υποβλήθηκαν απευθείας στις βέλτιστες φωτοκαταλυτικές συνθήκες, αφού πρώτα προστέθηκε μία επιπλέον ποσότητα PC1. Μετά από 18 ώρες συντέθηκαν επιτυχώς τα επιθυμητά προϊόντα **4a** και **4b** με συνολικές αποδόσεις 42 και 40% αντίστοιχα.

¹¹⁷ Για την ικανότητα των συμπλόκων ιριδίου να δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές, δείτε: a) Takizawa, S.; Aboshi, R.; Murata, S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 895. b) Ashen-Garry, D.; Selke, M. *Photochem. Photobiol.* **2014**, *90*, 257.



Σχήμα 2.16: Σύνθεση ενός σταδίου των ενώσεων τύπου **4** ξεκινώντας από φουράνια.

Για τη σύνθεση ενός σταδίου των προϊόντων τύπου **5**, δοκιμάστηκε κάτι ακόμα πιο φιλόδοξο. Από προηγούμενες ερευνητικές εργασίες^{99c} είχαμε αποκτήσει εμπειρία σχετικά με τον αντιστρεπτό κύκλο αποχρωματισμού του μπλε του μεθυλενίου.¹¹⁸ Σε αυτόν τον κύκλο το MB μετατρέπεται σε leucomethylene blue (LMBH) που είναι φωτοκαταλυτικά μη ενεργό. Υποθέσαμε ότι θα μπορούσε να αξιοποιηθεί αυτή η χαρακτηριστική μετατροπή ως ένας «χημικός διακόπτης απενεργοποίησης» του πρώτου φωτοκαταλύτη (MB), επιτρέποντας έτσι στον δεύτερο φωτοκαταλύτη να αναλάβει το τελευταίο στάδιο σύνθεσης των αλκαλοειδών μέσω μιας διεργασίας ενός σταδίου. Σύμφωνα με αυτόν τον αντιστρεπτό κύκλο αποχρωματισμού, το MB θα μπορούσε να ενεργοποιηθεί και πάλι και να συνεχίσει να συμμετέχει σε διαδοχικές αντιδράσεις παρουσία και άλλων φωτοκαταλυτών. Μία δεύτερη υπόθεση που έγινε, αφορούσε το DIPEA, το οποίο δρα ως θυσιαστικός δότης ηλεκτρονίου για τη δεύτερη φωτοκαταλυτική αντίδραση. Η βάση θα μπορούσε να λειτουργήσει ως «χημικός διακόπτης απενεργοποίησης» του MB, μέσω της μεταφοράς δύο ηλεκτρονίων (TET) στο διεγερμένο MB προς το σχηματισμό του άχρωμου LMBH (Σχήμα 2.17).¹¹⁹



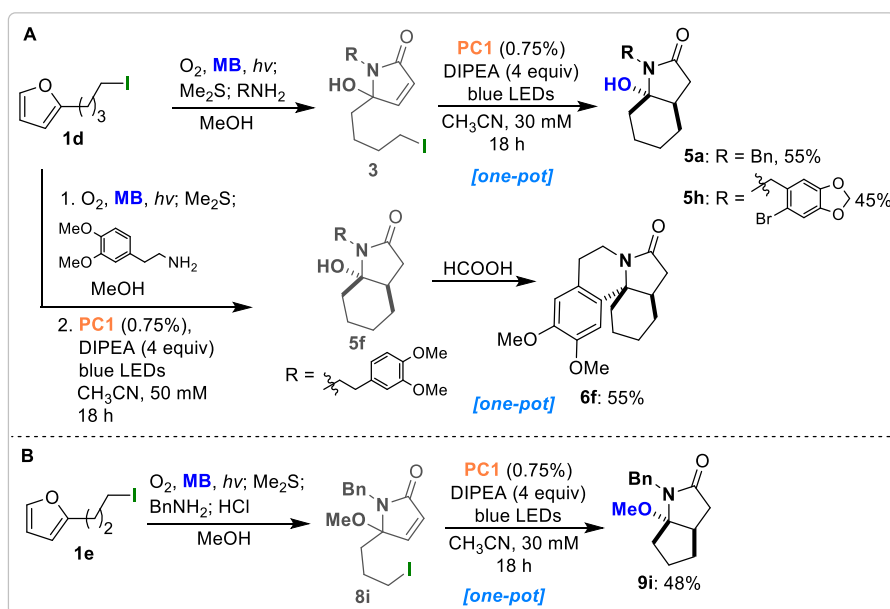
Σχήμα 2.17: Φωτοεπαγόμενος οξειδοαναγωγικός κύκλος του MB, παρουσία DIPEA και του δεύτερου καταλύτη PC1.

Βασιζόμενοι σε αυτήν υπόθεση, δοκιμάστηκε η πραγματοποίηση των διαδοχικών φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων σε ένα συνθετικό βήμα. Μετά τον σχηματισμό των λακταμών **3a** και **3h** (χρησιμοποιώντας MB σε συνολική ποσότητα 2.1%), όπως διαπιστώθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκαν ο PC1 (0.75%) και το DIPEA (4 equiv.), για την εκκίνηση του δεύτερου σταδίου φωτοκατάλυσης. Προς μεγάλη μας

¹¹⁸ a) Kerdkaew, T.; Limpanuparb, T. *J. Chem. Edu.* **2020**, *97*, 1198. b) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286.

¹¹⁹ Aguirre-Soto, A.; Lim, C. H.; Hwang, A. T.; Musgrave, C. B.; Stansbury, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7418.

ικανοποίηση, παρατηρήθηκε ο επιθυμητός αποχρωματισμός του MB μετά από 30 λεπτά ακτινοβολήσης με blue LEDs. Μετά τον αποχρωματισμό του MB ακολούθησε η επιτυχής κυκλοποίηση προς τα τελικά προϊόντα **5a** και **5h** μετά από άλλες 17.5 ώρες αντίδρασης, με συνολικές αποδόσεις 55 και 45% αντίστοιχα (Σχήμα 2.18A).

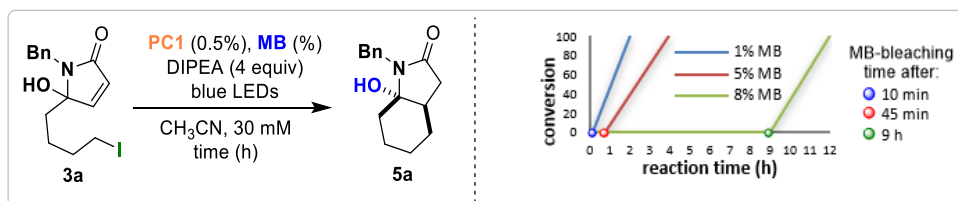


Σχήμα 2.18: Σύνθεση σε ένα στάδιο του βασικού σκελετού των αλκαλοειδών Ερυθρίνας ξεκινώντας από φουράνια.

Ξεκινώντας από το φουράνιο **1d** και αλλάζοντας την αμίνη, το ίδιο πρωτόκολλο χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση ολόκληρου του σκελετού των αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα **6f** (συνολική απόδοση 55%). Σε αυτή την περίπτωση, προστέθηκε φορμικό οξύ μετά τον σχηματισμό του **5f** ώστε να ολοκληρωθεί η αλληλουχία των διαδοχικών αντιδράσεων με το τελευταίο βήμα να είναι η κυκλοποίηση τύπου Pictet-Spengler (Σχήμα 2.18A). Το ίδιο πρωτόκολλο ενός σταδίου εφαρμόστηκε και για το φουράνιο **1e**. Η ενδιάμεση υδρόξυ-λακτάμη, παρουσία όξινων συνθηκών (HCl), μετατράπηκε στο αντίστοιχο μεθόξυ προϊόν **8i** ακριβώς πριν από το στάδιο της κυκλοποίησης μέσω φωτοκατάλυσης. Σε αυτήν την περίπτωση ο σχηματισμός του μεθόξυ ενδιάμεσου **8i** κρίθηκε απαραίτητος για την πρόοδο της αντίδρασης, μιας και όταν το υδρόξυ ανάλογο τύπου **3** υποβλήθηκε σε συνθήκες φωτοκατάλυσης χωρίς προηγούμενο καθαρισμό, σχηματίστηκαν σπироκυκλικά παραπροϊόντα. Το προϊόν **9i** σχηματίστηκε επιτυχώς σε συνολική απόδοση 48% χωρίς την απομόνωση κανενός από τα ενδιάμεσα (Σχήμα 2.18B).

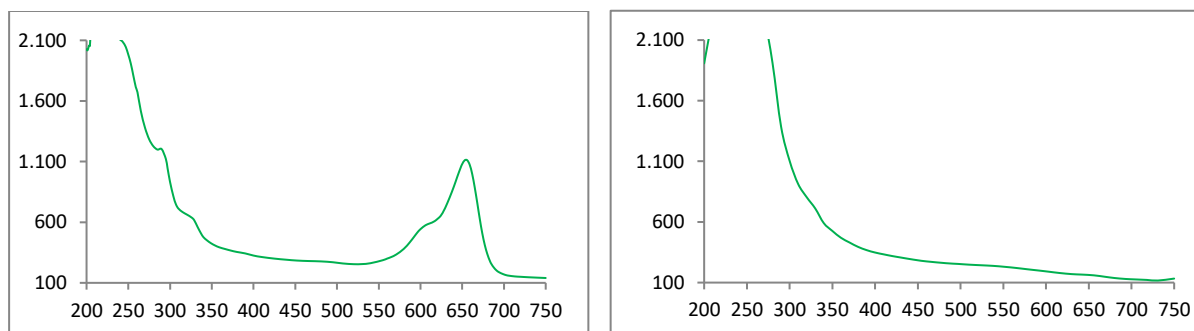
Προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος της απενεργοποίησης του MB πραγματοποιήθηκαν κάποια επιπλέον πειράματα. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι όσο

μεγαλύτερες ήταν οι ποσότητες του προστιθέμενου MB στο καθαρό ενδιάμεσο **3a**, τόσο περισσότερο καθυστερούσε η αντίδραση σχηματισμού του **5a** (Σχήμα 2.19). Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε καμία μετατροπή προς το τελικό προϊόν μέχρι να εξαφανιστεί το μπλε χρώμα του διαλύματος. Αυτή η καθυστέρηση της ολοκλήρωσης της αντίδρασης εξαρτάται πλήρως από την ποσότητα του MB που προστίθεται. Ο χρόνος που χρειάστηκε για να απενεργοποιηθεί το MB κυμαινόταν από 10 λεπτά για 1% MB έως 9 ώρες για 8% MB.



Σχήμα 2.19: Πειράματα που αποδεικνύουν ότι ο αποχρωματισμός του MB επηρεάζει την πρόοδο της αντίδρασης.

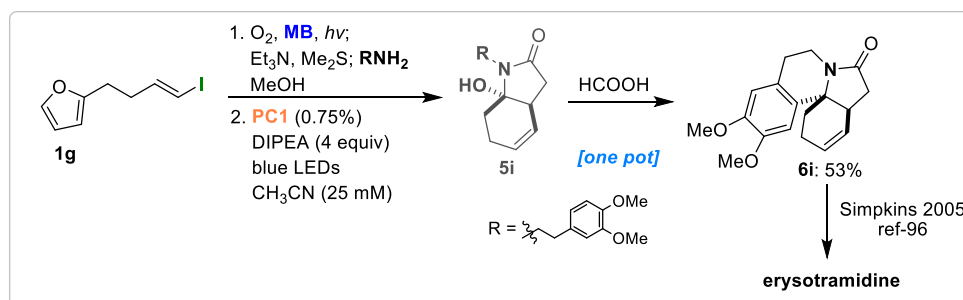
Από την στιγμή του αποχρωματισμού όλες οι αντιδράσεις κυκλοποίησης μέσω φωτοκατάλυσης χρειάστηκαν 2-3 ώρες για να ολοκληρωθούν. Η εξαφάνιση του MB επιβεβαιώθηκε και φασματοσκοπικά με τη λήψη φασμάτων απορρόφησης UV-vis (200–750 nm) πριν και μετά την ακτινοβόληση της αντίδρασης (Σχήμα 2.20). Στα φάσματα απορρόφησης παρατηρείται η εξαφάνιση της χαρακτηριστικής απορρόφησης του MB στα 660 nm (αποχρωματισμός του διαλύματος) μετά από 45 λεπτά ακτινοβόλησης με blue LEDs.



Σχήμα 2.20: Φάσματα απορρόφησης UV-vis πριν την ακτινοβόληση του διαλύματος (αριστερά) και μετά την ακτινοβόληση του διαλύματος (δεξιά).

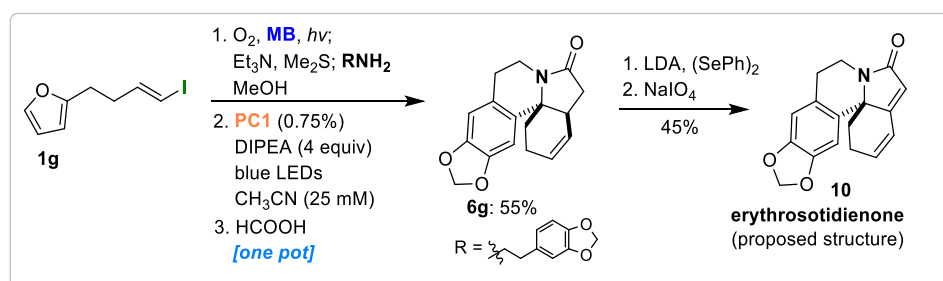
Για την ανάδειξη της δυναμικής της παρούσας μεθοδολογίας, πραγματοποιήθηκε η γρήγορη και αποτελεσματική σύνθεση δύο αλκαλοειδών τύπου Ερυθρίνα. Συγκεκριμένα, η τετρακυκλική λακτάμη **6i** συντέθηκε από το φουράνιο **1g** χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο MB-PC1 χωρίς την απομόνωση κάποιου ενδιάμεσου με συνολική απόδοση 53% (Σχήμα

2.21). Η ένωση **6i** είναι ένα ενδιάμεσο μόριο για τη σύνθεση του φυσικού προϊόντος *erysotramidine*. Από το **6i** και χρησιμοποιώντας τη συνθετική πορεία που έχει αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Simpkins⁹⁶ (βλ. Σχήμα 2.7) μπορεί να πραγματοποιηθεί η ολική σύνθεση του *erysotramidine* σε 4 επιπλέον στάδια.



Σχήμα 2.21: Παρασκευή της ενδιάμεσης ένωσης **6i** που έχει χρησιμοποιηθεί για την ολική σύνθεση του αλκαλοειδούς *erysotramidine*.⁹⁶

Το ίδιο πρωτόκολλο εφαρμόστηκε και στην ενός σταδίου σύνθεση του **6g** με συνολική απόδοση 55%. Στη συνέχεια, από το **6g** συντέθηκε για πρώτη φορά το αλκαλοειδές *erythrosotidienone* **10** (Σχήμα 2.22). Μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό της ένωσης **10**, παρατηρήθηκε ότι τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR δεν ήταν ταυτόσημα με εκείνα του απομονωθέντος αλκαλοειδούς *erythrosotidienone*.¹²⁰ Στην αναφορά των Sharma και Chawla, η δομή του αλκαλοειδούς που προτάθηκε, βασίστηκε σε φάσματα μάζας, απορρίπτοντας έτσι άλλες εναλλακτικές δομές. Από την στιγμή που χαρακτηρίστηκε πλήρως η ένωση **10** με δισδιάστατα πειράματα 2D-NMR, υποθέτουμε ότι η προτεινόμενη δομή του φυσικού προϊόντος *erythrosotidienone* είναι λανθασμένη. Η σύνθεση του **10** αναλύεται λεπτομερώς στο πειραματικό μέρος του κεφαλαίου 2.



Σχήμα 2.22: Ολική σύνθεση της προτεινόμενης δομής του αλκαλοειδούς *erythrosotidienone* (**10**).

¹²⁰ Sharma, S. K.; Chawla, H. M. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 833.

2.4 Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό αναπτύχθηκε ένα χρήσιμο συνθετικό πρωτόκολλο ενός σταδίου για τη γρήγορη και αποτελεσματική σύνθεση βασικών σκελετών αλκαλοειδών, καθώς και φυσικών προϊόντων τύπου Ερυθρίνα, ξεκινώντας από πολύ απλά φουρανικά υποστρώματα. Για την επίτευξη αυτού του στόχου συνδυάστηκαν δύο φωτοκαταλυτικές μέθοδοι. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε φωτοκαταλυτική αντίδραση μεταφοράς ενέργειας προς παραγωγή οξυγόνου απλής κατάστασης, το οποίο συμμετείχε στη σύνθεση των ενδιάμεσων γ-λακταμών. Οι ενδιάμεσες αυτές ενώσεις κυκλοποιήθηκαν μέσω φωτοκαταλυόμενης αντίδρασης μεταφοράς ηλεκτρονίου.

Ο συνδυασμός των δύο αυτών διαφορετικών φωτοκαταλυτικών διαδικασιών (μεταφορά ενέργειας και μεταφορά ηλεκτρονίου) σε ένα στάδιο πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές στρατηγικές. Στην πρώτη, παρουσία ενός ιδιαίτερα ισχυρού φωτοκαταλύτη ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) πραγματοποιήθηκαν επιτυχώς και οι δύο διαδοχικές φωτοκαταλυτικές διαδικασίες. Στη δεύτερη, αναπτύχθηκε η καινοτόμος μέθοδος της «χημικής απενεργοποίησης» ενός φωτοκαταλύτη. Σύμφωνα με αυτήν, ο πρώτος φωτοκαταλύτης (μπλε του μεθυλενίου), αφού ολοκληρώσει το διττό ρόλο του (φωτοκαταλυόμενη μεταφορά ενέργειας και μη φωτοκαταλυτική οξείδωση), απενεργοποιείται και έτσι ένας δεύτερος φωτοκαταλύτης ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) πραγματοποιεί την τελική αντίδραση κυκλοποίησης, μέσω μηχανισμού μεταφοράς ηλεκτρονίου.

Οι αλληπάλληλοι αυτοί φωτοκαταλυτικοί μετασχηματισμοί, χρησιμοποιώντας διαφορετικούς φωτοκαταλύτες σε ένα συνθετικό στάδιο είναι το πρώτο παράδειγμα που αναφέρεται στη βιβλιογραφία.¹²¹ Ως εκ τούτου, πιστεύουμε πως η προτεινόμενη μεθοδολογία της απενεργοποίησης/ενεργοποίησης ενός φωτοκαταλύτη μπορεί να επεκταθεί στο μέλλον και σε άλλες οργανικές χρωστικές που έχουν παρόμοιο αντιστρεπτό κύκλο αποχρωματισμού με το MB ή και σε μεταλλοκαταλύτες μέσω τροποποίησης των υποκαταστατών τους.¹²²

¹²¹ Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Sfakianaki, K.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4335.

¹²² Devery III, J. J.; Douglas, J. J.; Nguyen, J. D.; Cole, K. P.; Flowers II, R. A.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 537.

Κεφάλαιο 3: Διαδοχικές φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις με χρήση διαφορετικών φωτοκαταλυτών. Μετασχηματισμός φουρανίων σε 2-πυριδόνες από γ-λακτάμες, μέσω μιάς νέας αντίδρασης επέκτασης δακτυλίου.

3.1 Σύνθεση 2-πυριδονών

Μία μεγάλη κατηγορία ετεροκυκλικών αζωτούχων ενώσεων που έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας τις τελευταίες δεκαετίες είναι οι φυσικές ή οι συνθετικές 2-πυριδόνες ή αλλιώς 2-πυριδινόνες και τα παράγωγά τους.¹²³ Οι έρευνες σχετικά με την εύρεση νέων μεθοδολογιών σύνθεσης και υποκατάστασης των 2-πυριδονών έχουν ενταθεί,¹²⁴ διότι ο σκελετός τους περιέχεται σε εγκεκριμένα φάρμακα,¹²⁵ οργανικά πολυμερή,^{126a} φυσικά προϊόντα^{126b} και βαφές.^{126c} Η βιοδραστηκότητά τους ποικίλει, αφού μπορούν να δράσουν ως αντικαρκινικά, αντικαρκινικά, αντιφλεγμονώδη, καρδιοτονωτικά και αντιβακτηρικά,¹²⁷ ενώ ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι μελετώνται ακόμα και για την αντιμετώπιση του SARS-CoV-2.¹²⁸ Οι 2-πυριδόνες καθίστανται σημαντικές στο σχεδιασμό φαρμάκων λόγω της ικανότητάς τους να δρουν ως βιοϊσοστερή για αμίδια, φαινύλια, πυριδίνες και φαινόλες και ως δότες ή/και δέκτες δεσμών υδρογόνου. Επίσης, προσδίδουν επιθυμητές για φάρμακα ιδιότητες, όπως είναι η χαμηλή λιποφιλικότητα, η διαλυτότητα στο νερό και η μεταβολική σταθερότητα υπό φυσιολογικές συνθήκες.¹²⁹

¹²³ Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 22.

¹²⁴ a) Zhu, R. Y.; Li, Z. Q.; Park, H. S.; Senanayake, C. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3564. b) Garad, D. N.; Mhaske, S. B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1863. c) Ciufolini, M. A.; Chan, B. K. *Heterocycles* **2007**, *74*, 101. d) Vodolazhenko, I. M. A.; Gorobets, N. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 894.

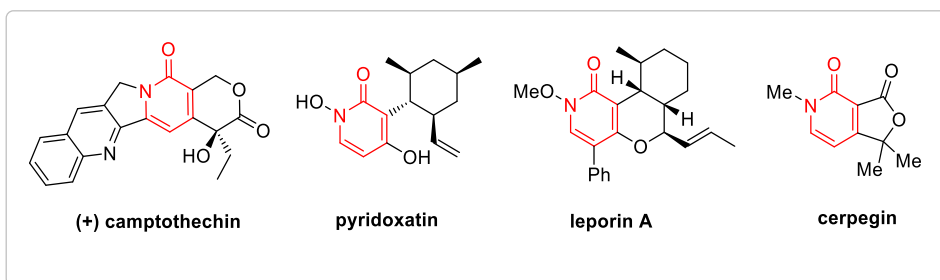
¹²⁵ Αναζήτηση στη βάση δεδομένων drugbank.com (ημερομηνία πρόσβασης = 6/9/2021) έδειξε ότι υπάρχουν 19 εγκεκριμένα φάρμακα που φέρουν τη δομική μονάδα των 2-πυριδονών, ενώ περισσότερα από άλλα 100 είναι υποψήφια και διερευνώνται.

¹²⁶ a) Li, G.; Duong, H. M.; Zhang, Z.; Xiao, J.; Liu, L.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Huo, F.; Li, S.; Ma, J.; Wudl, F.; Zhang, Q. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5974. b) TePaske, M. R.; Gloer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5687. c) Alimmari, A. S.; Marinkovic, A. D.; Mijin, D. Z.; Valentic, N. V.; Todorovic, N.; Uscumlic, G. S. *J. Serb. Chem. Soc.* **2010**, *75*, 1019.

¹²⁷ a) Mitscher, L. A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559. b) Amr, A. G. E.; Abdulla, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4341.

¹²⁸ a) Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε την ικανότητα των 2-πυριδονών να δρουν ως αναστολείς της κύριας πρωτεΐνης του SARS-CoV-2: Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Curth, U.; Drosten, C.; Sauerhering, L.; Becker, S.; Rox, K.; Hilgenfeld, R. *Science* **2020**, *368*, 409. b) Forrestall, K. L.; Burley, D. E.; Cash, M. K.; Pottie, I. R.; Darvesh, S. *Chem. Biol. Interact.* **2021**, *335*, 109348.

¹²⁹ a) Zhang Y.; Pike A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *38*, 127849. b) Laurence, C.; Brameld, K. A.; Graton, J.; Le Questel, J. Y.; Renault, E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4073.



Σχήμα 3.1: Γνωστά βιοδραστικά μόρια που περιέχουν τον δακτύλιο της 2-πυριδόνης.

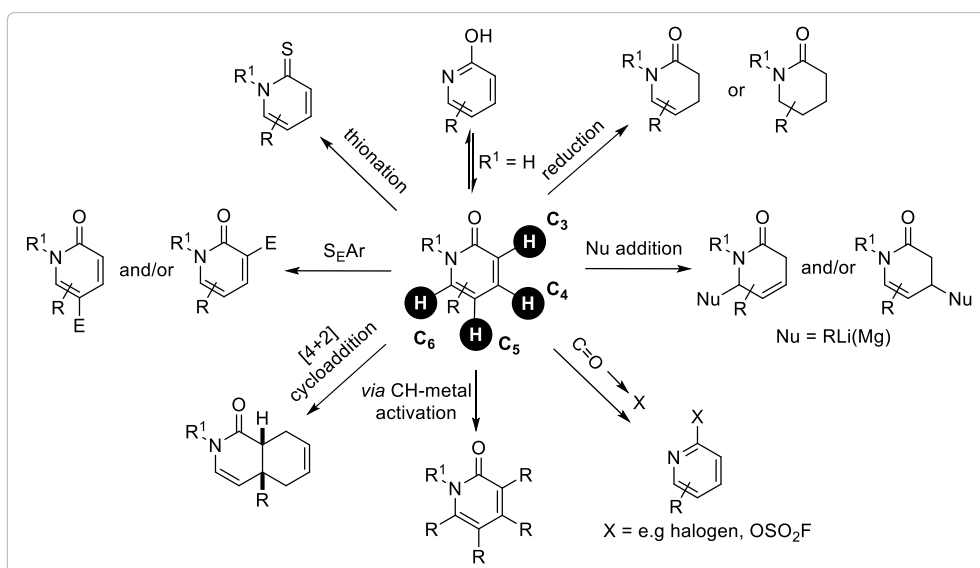
Η 2-πυριδόνη χρησιμοποιείται σαν πρόδρομο μόριο για την σύνθεση αλκαλοειδών¹³⁰ και άλλων πολύπλοκων μορίων, όπως είναι οι πυριδίνες, οι πιπεριδίνες, οι κινολιζιδίνες και οι ινδολιζιδίνες.¹³¹ Επιπλέον, παρουσιάζει μεγάλη χημική δραστηριότητα και η ταυτομέρεια λακτίμης-λακτάμης (ενόλης-κετόνης) των -NH 2-πυριδονών αποτέλεσε ένα από τα κύρια αντικείμενα έρευνας στο πεδίο των ετεροκυκλικών ενώσεων κατά τον 20^ο αιώνα.¹³² Η εύρεση αποτελεσματικών μεθόδων για την υποκατάστασή τους απασχολεί πολλές ερευνητικές ομάδες μέχρι και σήμερα,¹³³ διότι οι κλασσικές μέθοδοι υποκατάστασης απαιτούν πολλά συνθετικά βήματα, έντονες συνθήκες αντίδρασης, ενώ η δυνατότητα σύνθεσης τέτοιων υποκατεστημένων δομών σε μεγαλύτερη κλίμακα αντιμετωπίζει δυσκολίες. Παρ' όλα αυτά, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια από τους συνθετικούς χημικούς σχετικά με την πιο εύκολη υποκατάσταση της 2-πυριδόνης, αξιοποιώντας την κατάλυση παρουσία μετάλλων μετάπτωσης. Η εισαγωγή λειτουργικών ομάδων στη δομή της μπορεί να πραγματοποιηθεί σε τέσσερις πιθανές θέσεις (C3-C6), λόγω της δραστηριότητας των δεσμών C-H του δακτυλίου, οι οποίοι διαφέρουν ως προς την ηλεκτρονιακή τους πυκνότητα. Οι θέσεις C3 και C5 είναι ηλεκτρονικά πιο πλούσιες και επομένως αντιδρούν με ηλεκτρονιόφιλα, ενώ η αντίδραση με πυρηνόφιλα ευνοείται περισσότερο στις θέσεις C4 και C6 (Σχήμα 3.2).¹³³

¹³⁰ Sośnicki, J. G.; Idzik, T. J. *Synthesis* **2019**, 51, 3369.

¹³¹ Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*; Pergamon Press: Oxford, **1984**.

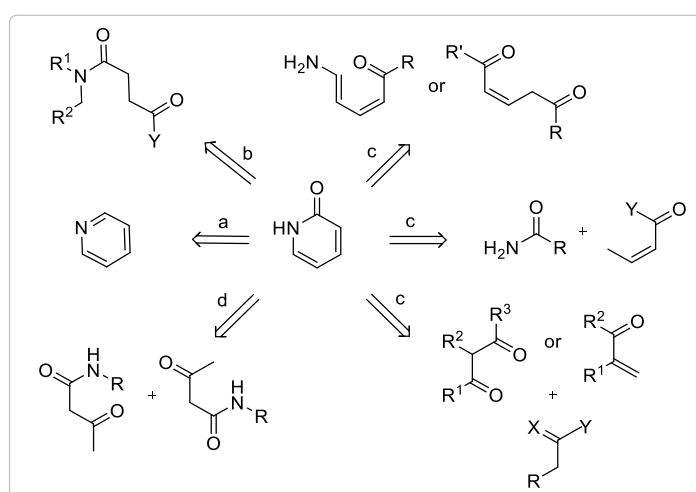
¹³² a) Zhachkina Michelson, A.; Petronico, A.; Lee, J. K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1623. b) Peng, C. S.; Tokmakoff, A. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, 3, 3302.

¹³³ Biswas, A.; Maity, S.; Pan, S.; Samanta, R. *Chem. Asian J.* **2020**, 15, 2092.



Σχήμα 3.2: Υποκατάσταση και δραστηριότητα των 2-πυριδονών.

Η σύνθεση των 2-πυριδονών¹³⁴ από μικρότερες και απλούστερες υπομονάδες έχει μελετηθεί λιγότερο σε σχέση με την υποκατάστασή τους. Δύο είναι οι κύριες συνθετικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση του δακτυλίου της 2-πυριδόνης: από άλλους ετεροκυκλικούς αρωματικούς δακτυλίους (Σχήμα 3.3 a) ή με συμπύκνωση άκυκλων συστημάτων. Στη συμπύκνωση άκυκλων συστημάτων μπορεί να γίνει μία περαιτέρω υποκατηγοριοποίηση ανάλογα με τον δεσμό που σχηματίζεται στο στάδιο της κυκλοποίησης: i) κυκλοποίηση με δημιουργία δεσμού C-C (Σχήμα 3.3 b), ii) κυκλοποίηση με δημιουργία δεσμού C-N (Σχήμα 3.3 c) και iii) διάφορες άλλες κυκλοποιήσεις (Σχήμα 3.3 d).¹³⁵

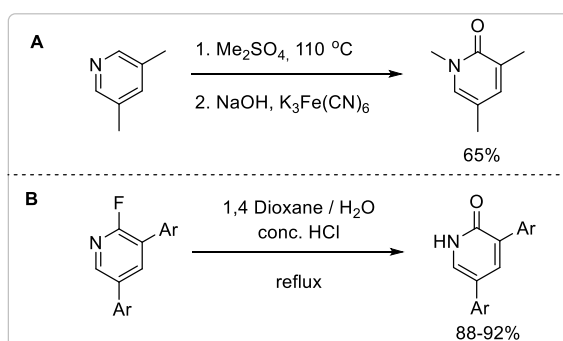


Σχήμα 3.3: Κύριες μεθοδολογίες σύνθεσης των 2-πυριδονών.¹³⁵

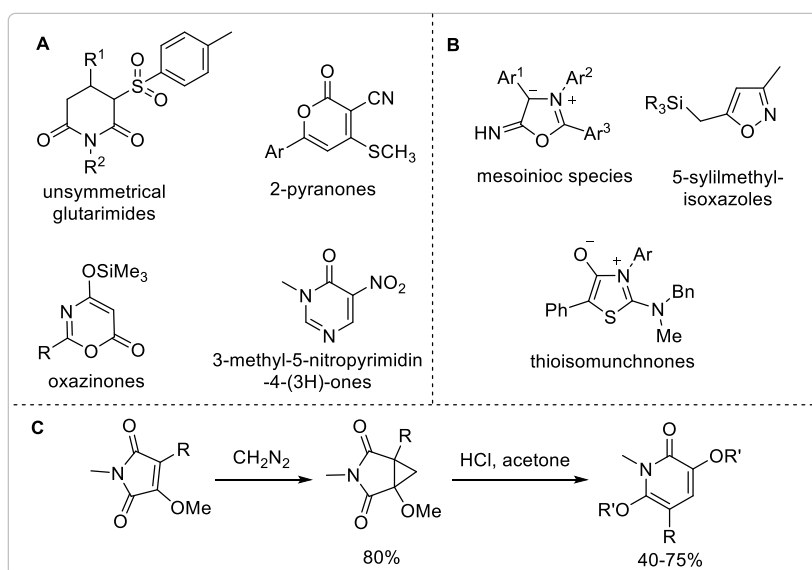
¹³⁴ a) Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1168. b) Bhattacharjee, D.; Zyryanov, G. V.; Das, P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1152. c) Hamama, W. S.; Waly, M.; El-Hawary, I.; Zoorob, H. H. *Synthetic Commun.* **2014**, 44, 1730.

¹³⁵ Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1757.

Η σύνθεση 2-πυριδονών από πυριδίνες είναι μία από τις πιο χρήσιμες μεθόδους.¹³⁶ Για παράδειγμα, η οξείδωση πυριδινών ή αλάτων τους με σιδηροκυανιούχο κάλιο σε βασικό περιβάλλον παρέχει καλές αποδόσεις και καλή τοποεκλεκτικότητα (Σχήμα 3.4A).¹³⁷ Η άμεση υδρόλυση των 2-αλογοπυριδινών υπό όξινες συνθήκες σε διοξάνιο αποδίδει τις αντίστοιχες 2-πυριδόνες σε πολύ υψηλές αποδόσεις¹³⁸ και εφαρμόζεται ευρέως (Σχήμα 3.4B).¹³⁹



Σχήμα 3.4: Σύνθεση των 2-πυριδονών με: **A)** οξείδωση πυριδινών και **B)** υδρόλυση α-αλογοπυριδινών.



Σχήμα 3.5: **A** και **B)** Ετεροκυκλικοί εξαμελείς δακτύλιοι που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση των 2-πυριδονών. **C)** Επέκταση πενταμελούς δακτύλιου προς 2-πυριδόνη μέσω κυκλοπροπανικού ενδιαμέσου.

Η σύνθεση των 2-πυριδονών ξεκινώντας από άλλους ετεροκυκλικούς εξαμελείς δακτυλίους, όπως είναι τα γλουταριμίδια,¹⁴⁰ οι 2-πυρανόνες,¹⁴¹ οι οξαζινόνες¹⁴² και οι 3-

¹³⁶ Heravi, M. M.; Hamidi, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 265.

¹³⁷ a) Fernando, S. R. L.; Maharoof, U. S. M.; Deshayes, K. D.; Kinstle, T. H.; Ogawa, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5783. b) Gnecco, D.; Marazano, C.; Enriquez, R. G.; Teran, J. L.; Sanchez, M. R.; Galindo, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2027.

¹³⁸ Sutherland, A.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3352.

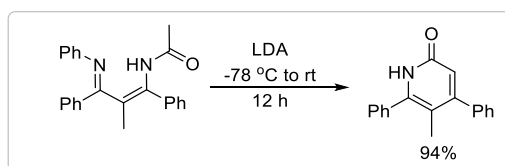
¹³⁹ a) Zhu, M.; Qiu, Z.; Hiel, G. P.; Sieburth, S. McN. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3487. b) Bannasar, M. L.; Zulaica, E.; Juan, C.; Alonso, Y.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7465.

¹⁴⁰ Lin, C. H.; Tsai, M. R.; Wang, Y. S.; Chang, N. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5688.

¹⁴¹ Goel, A.; Singh, F. V.; Sharon, A.; Maulik, P. R. *Synlett* **2005**, *4*, 623.

μέθυλο-5-νιτροπυριμιδιν-4-(3H)-όνες,¹⁴³ έχουν επίσης μελετηθεί (Σχήμα 3.5A). Ο πιο συνήθης τρόπος παρασκευής 2-πυριδονών από πενταμελείς αρωματικούς δακτυλίους είναι με αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης και αναδιάταξης, ξεκινώντας για παράδειγμα από μεσοϊονικές ενώσεις,¹⁴⁴ 5-σίλλυλο-μέθυλο-ισοξαζόλες¹⁴⁵ ή thioisomünchnones¹⁴⁶ (Σχήμα 3.5B). Επιπρόσθετα, η ερευνητική ομάδα του Stachel περιέγραψε τη δυνατότητα επέκτασης δακτυλίου από υποκατεστημένα μαλεϊμίδια σε μια διαδικασία δύο σταδίων (Σχήμα 3.5C). Παρουσία περίσσειας ποσότητας διαζωμεθανίου και μετά από μεγάλο χρόνο αντίδρασης, σχηματίζονται δικυκλοπροπάνια, τα οποία αναδιατάσσονται προς διϋδρόξυ-πυριδόνες υπό όξινες συνθήκες.¹⁴⁷

Η κυκλοποίηση με δημιουργία δεσμού C-C για τη σύνθεση του δακτυλίου της 2-πυριδόνης πραγματοποιείται συνήθως με αλδολική συμπύκνωση ενώσεων ενεργοποιημένου μεθυλενίου που φέρουν μια αμιδική ομάδα. Τα αρχικά μόρια μπορεί να είναι άμιδο-εστέρες, άμιδο-αλδεΐδες, άμιδο-κετόνες, ιμιδοεστέρες ή ιμιδοαμίδια, όπου μέσω ενδομοριακής συμπύκνωσης σχηματίζονται τα επιθυμητά προϊόντα με αποδόσεις πάνω από 90% (Σχήμα 3.6).^{135,148}



Σχήμα 3.6: Σχηματισμός 2-πυριδονών από ιμιδοαμίδια.

Ο κλασικός τρόπος δημιουργίας δεσμού C-N προς τη σύνθεση των 2-πυριδονών είναι η συμπύκνωση καρβονυλικών ενώσεων με αμίνες ή αμμωνία (Σχήμα 3.7A).¹⁴⁹ Πιο πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Smith¹⁵⁰ έχει αναφέρει ότι η συμπύκνωση προπιολαμιδίων με β-κετομεθυλεστέρες μέσω προσθήκης Michael, ακολουθούμενη από κυκλοποίηση, υδρόλυση εστέρα και αποκαρβοξυλίωση, δίνουν συμπυκνωμένες 2-πυριδόνες (Σχήμα 3.7B). Στη συγκεκριμένη περίπτωση και ανάλογα την υποκατάσταση οι συνθήκες αντίδρασης διαφέρουν.

¹⁴² Takaoka, K.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4973.

¹⁴³ Nishiwaki, N.; Tamura, M.; Hori, K.; Tohda, Y.; Ariga, M. *Molecules* **2003**, 8, 500.

¹⁴⁴ Perrin, S.; Monnier, K.; Laude, B.; Kubicki, M.; Blacque, O. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 297. b) Burger, S.; Monnier-Jobé, K.; Perrin, S.; Laude, B. *J. Chem. Res.* **2002**, 355.

¹⁴⁵ Calvo, L. A.; González-Nogal, A. M.; González-Ortega, A.; Sañudo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8981.

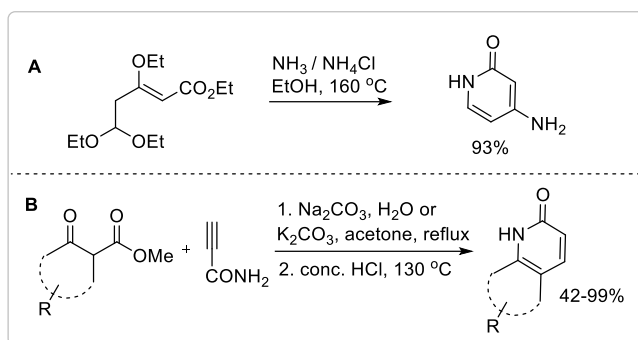
¹⁴⁶ Areces, P.; Avalos, M.; Babiano, R.; Gonzalez, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D. *Carbohydr. Res.* **1991**, 222, 99.

¹⁴⁷ Poschenrieder, H.; Eckl, E.; Stachel, H. D.; Windt, A.; Polborn, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 839.

¹⁴⁸ Barluenga, J.; Tomás, M.; Suárez-Sobrino, A.; Gotor, V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4855.

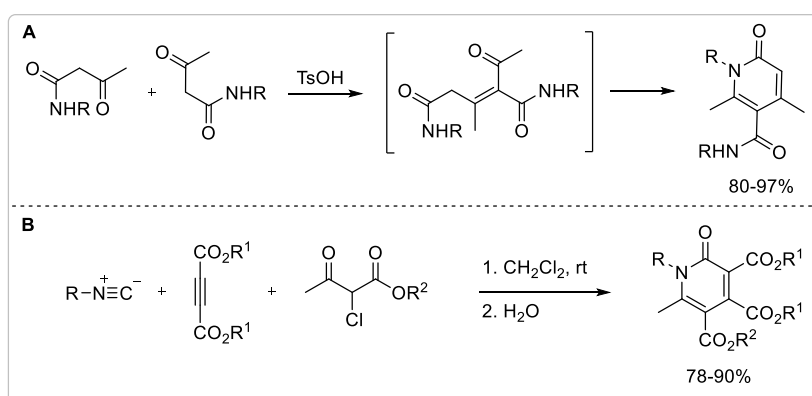
¹⁴⁹ Cook, P. D.; Day, R. T.; Robing, R. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 14, 1295.

¹⁵⁰ Smith III, A. B.; Atasoylu, O.; Beshore, D. C. *Synlett.* **2009**, 16, 2643.



Σχήμα 3.7: **A)** Σύνθεση των 2-πυριδονών με συμπύκνωση καρβονυλικής ένωσης με αμμωνία. **B)** Σύνθεση συμπυκνωμένων 2-πυριδονών.

Η ερευνητική ομάδα του Furukawa¹⁵¹ έδειξε ότι η αυτοσυμπύκνωση του N-υποκατεστημένου 3-οξοβουταναμιδίου είναι ένας ακόμα αποτελεσματικός τρόπος για την σύνθεση των 2-πυριδονών (Σχήμα 3.8A). Το προϊόν απομονώνεται σε αρκετά υψηλή απόδοση μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό του μίγματος της αντίδρασης, αλλά η δυνατότητα υποκατάστασης είναι πολύ περιορισμένη. Η αντίδραση πραγματοποιείται χωρίς την παρουσία διαλύτη και χρησιμοποιώντας ισομοριακή ποσότητα p-τολουολοσουλφονικού οξέος. Ωστόσο, αρκετά γνωστή έχει γίνει η παραγωγή 2-πυριδονών αποκλειστικά με αντιδράσεις MCR από το 1999 και μετά.¹⁵² Η ερευνητική ομάδα του Yavari¹⁵³ πραγματοποίησε μια νέα σύνθεση N-άλκυλ-6-μέθυλ-3,4,5-τρικαρβοξυλιομένων-2-πυριδονών με πολύ καλές αποδόσεις, χρησιμοποιώντας αντίδραση MCR τριών συστατικών (Σχήμα 3.8B).



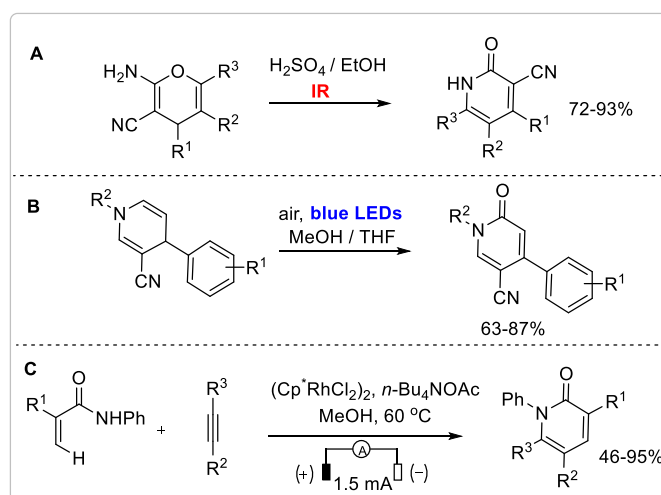
Σχήμα 3.8: Σύνθεση 2-πυριδονών με: **A)** αυτοσυμπύκνωση N-υποκατεστημένων 3-οξοβουταναμιδίων. **B)** αντίδραση MCR.

¹⁵¹ Furukawa, I.; Fujisawa, H.; Kawazome, M.; Nakai, Y.; Ohta, T. *Synthesis* **1998**, *12*, 1715.

¹⁵² Hurtado-Rodriguez, D.; Salinas-Torres, A.; Rojas, H.; Becerra D.; Castillo J. C. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 35158.

¹⁵³ Yavari, I.; Zare, H. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 787.

Η έρευνα σχετικά με την αποτελεσματική σύνθεση του σκελετού της 2-πυριδόνης, μέσω κυκλοποίησης παρουσία μεταλλοκαταλυτών, όπως ροδίου,¹⁵⁴ κοβαλτίου,¹⁵⁵ ρουθηνίου¹⁵⁶ και σιδήρου¹⁵⁷ διευρύνεται συνεχώς. Παράλληλα, παραδείγματα σύνθεσης κυάνο-2-πυριδονών σε καλές αποδόσεις έχουν αναφερθεί χωρίς τη χρήση μετάλλων, παρουσίας υπέρυθρης ακτινοβολίας (Σχήμα 3.9A)¹⁵⁸ ή ορατού φωτός (Σχήμα 3.9B).¹⁵⁹ Πολύ πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Hong και του Mei¹⁶⁰ πραγματοποίησε μια μεθοδολογία σύνθεσης των 2-πυριδονών μέσω κυκλοποίησης ακρυλαμιδίων με αλκίνια, χρησιμοποιώντας καταλύτη ροδίου και ηλεκτροχημικές μεθόδους (Σχήμα 3.9C). Παρ' όλα αυτά, θεωρείται ακόμα επιτακτική ανάγκη η εύρεση και ανάπτυξη απλών, ήπιων, οικονομικών και πιο φιλικών προς το περιβάλλον καταλυτικών μεθόδων προς τον σχηματισμό υποκατεστημένων 2-πυριδονών. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται η σύνθεση τέτοιων δομών μέσω φωτοκαταλυόμενων αντιδράσεων.



Σχήμα 3.9: Σύνθεση 2-πυριδονών παρουσία: **A)** υπέρυθρης ακτινοβολίας, **B)** ορατού φωτός και **C)** ηλεκτρικής ενέργειας.

¹⁵⁴ a) Saiegh, T. J.; Chédotal, H.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8364. b) Krieger, J. P.; Lesuisse, D.; Ricci, G.; Perrin, M. A.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2706. c) Li, B.; Yang, J.; Xu, H.; Song, H.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12397. d) Wang, H.; Grohmann, C.; Nimphius, C.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592. e) Hyster, T. K.; Rovis, T. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1606. f) Tan, J. F.; Bormann, C. T.; Severin, K.; Cramer N. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3790.

¹⁵⁵ Thrimurtulu, N.; Dey, A.; Maiti, D.; Volla, C. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12361.

¹⁵⁶ a) Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Hofmann, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3278. b) Han, Z. J.; Zhang, Z. X.; Li, W. P.; Du, Z. H.; Tao, B. X.; Da, C. S.; Jiao, Z. Y.; Chen, H.; Li, Y. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 2538.

¹⁵⁷ Matsubara, T.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 380.

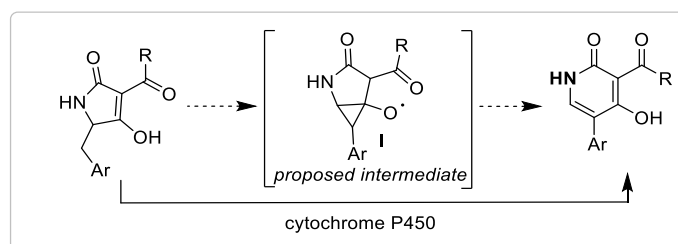
¹⁵⁸ Hernández, F.; De la Cruz, F.; López, J.; Peña, E.; Delgado, F.; Alcaraz, Y.; Robles, J.; Martínez-Alfaro, M.; Vázquez, M. A.; *J. Mex. Chem. Soc.* **2014**, *58*, 152.

¹⁵⁹ Zhang, M.; Lan, H.; Li, N.; Zhong, Q.; Zhu, H.; Liu, C.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8279.

¹⁶⁰ Xing, Y. K.; Chen, X. R.; Yang, Q. L.; Zhang, S. Q.; Guo, H. M.; Hong, X.; Mei, T. S. *Nature Commun.* **2021**, *12*, 930.

3.2 Στόχος

Η μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα μόρια βιοσυντίθενται μπορεί να οδηγήσει σε νέες και αποτελεσματικές στρατηγικές σύνθεσης.¹⁶¹ Στην βιβλιογραφία αναφέρεται πως στους μύκητες *Beauveria bassiana*, οι οποίοι είναι παθογόνοι για τα έντομα, πραγματοποιείται μια ενδιαφέρουσα μετατροπή των α,β-ακόρεστων γ-λακταμών προς 2-πυριδόνες.¹⁶² Πολλές μελέτες έχουν γίνει σχετικά με αυτό το βιοσυνθετικό μονοπάτι και οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί ποικίλουν.¹⁶³ Η επικρατέστερη άποψη είναι πως πραγματοποιείται μέσω μιας ενζυμικής οξειδωσης από το κυτόχρωμα P450 και μιας επέκτασης δακτυλίου μέσω παραγωγής ριζών (Σχήμα 3.10).¹⁶⁴ Παρά το γεγονός ότι αυτή η αντίδραση είναι αρκετά κοινή σε πολλούς μύκητες με παρόμοια ενζυμικά προφίλ, η απουσία *in vitro* μελετών δείχνει ότι λείπουν ακόμα αρκετές λεπτομέρειες για την αποσαφήνιση του μηχανισμού της συγκεκριμένης «επέκτασης δακτυλίου».¹⁶⁵



Σχήμα 3.10: Μετατροπή των α,β-ακόρεστων γ-λακταμών σε 2-πυριδόνες στους μύκητες τύπου *Beauveria bassiana*.¹⁶²

Λόγω της μεγάλης εμπειρίας της ερευνητικής μας ομάδας στη σύνθεση γ-λακταμών,¹⁰⁹ δόθηκε μια διαφορετική ερμηνεία σχετικά με τα πιο πιθανά ενδιάμεσα αυτού του βιοσυνθετικού μετασχηματισμού. Έτσι, θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να αναπτυχθεί ένα γενικευμένο πρωτόκολλο επέκτασης δακτυλίου προς τον σχηματισμό των 2-πυριδονών.

¹⁶¹ a) Zografos, A. L. *From biosynthesis to total synthesis: strategies and tactics for natural products*, John Wiley & Sons, **2016**. b) Razzak, M.; De Brabander, J. K. *Nature Chem. Biol.* **2011**, *7*, 865. c) Bulger, P. G.; Bagal, S. K.; Marquez, R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 254.

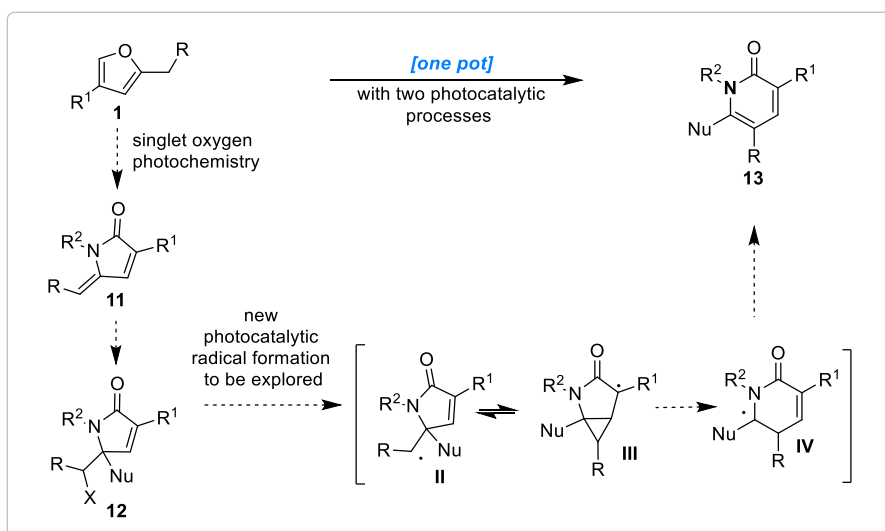
¹⁶² a) Halo, L. M.; Heneghan, M. N.; Yakasai, A. A.; Song, Z.; Williams, K.; Bailey, A. M.; Cox, R. J.; Lazarus, C. M.; Simpson, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17988. b) Eley, K. L.; Halo, L. M.; Song, Z.; Powles, H.; Cox, R. J.; Bailey, A. M.; Lazarus, C. M.; Simpson, T. J. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 289.

¹⁶³ Yakasai, A. A.; Davison, J.; Wasil, Z.; Halo, L. M.; Butts, C. P.; Lazarus, C. M.; Bailey, A. M.; Simpson, T. J.; Cox, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10990.

¹⁶⁴ Tsunematsu, Y.; Hirayama, Y.; Masuya, T.; Watanabe, K. *Comprehensive Natural Products III. Chemistry and Biology*; Elsevier Ltd. **2020**.

¹⁶⁵ a) Bergmann, S.; Schümann, J.; Scherlach, K.; Lange, C.; Brakhage, A. A.; Hertweck, C. *Nature Chem. Biol.* **2007**, *3*, 2013. b) Zhang, Z.; Qiao, T.; Watanabe, K.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19889. c) Bat-Erdene, U.; Kanayama, D.; Tan, D.; Turner, W. C.; Houk, K. N.; Ohashi, M.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8550. d) Zhang, W. Y.; Zhong, Y.; Yu, Y.; Shi, D. F.; Huang, H. Y.; Tang, X. L.; Wang, Y. H.; Chen, G. D.; Zhang, H. P.; Liu, C. L.; Hu, D.; Gao, H.; Yao, X. S. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 3338. e) Για βιβλιογραφική ανασκόπηση, δείτε: Boettger, D.; Hertweck, C. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 28.

Ξεκινώντας από τη δημιουργία μιας ρίζας στην αλυσίδα της α,β-ακόρεστης γ-λακτάμης in situ ($1 \rightarrow 12 \rightarrow \text{II}$, Σχήμα 3.11), υποθέσαμε ότι είναι πιθανό να σχηματιστεί ένας συμπτυκνωμένος κυκλοπροπανικός δακτύλιος **III**. Αυτός, με τη διάσπαση κατάλληλου δεσμού, θα διάνοιγε προς το σχηματισμό της σταθεροποιημένης ρίζας **IV**, αποδίδοντας τελικά τον επιθυμητό σκελετό της 2-πυριδόνης **13** μέσα σε ένα συνθετικό στάδιο (Σχήμα 3.11). Αυτή η νέα επέκταση δακτυλίου δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.¹⁶⁶



Σχήμα 3.11: Η υπόθεση-στόχος για τη νέα επέκταση δακτυλίου μέσω ριζών προς τον σχηματισμό των 2-πυριδονών **13**, ξεκινώντας από τα φουράνια **1**.

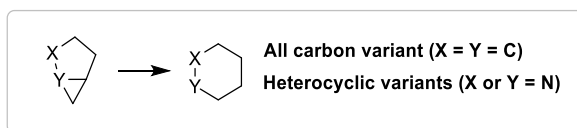
Το κατιονικό άνοιγμα του κυκλοπροπανικού δακτυλίου προς εξαμελή δακτύλιο έχει μελετηθεί αρκετά καλά, σε αντίθεση με την επέκταση δακτυλίου μέσω μηχανισμού ριζών ($X = Y = C$, Σχήμα 3.12).¹⁶⁷ Στα ελάχιστα παραδείγματα που υπάρχουν, η παραγωγή της ρίζας στην α-θέση του κυκλοπροπανικού δακτυλίου (είτε ενδοκυκλικά είτε εξωκυκλικά του δακτυλίου) γίνεται με κλασσικές μεθόδους, ενώ η ανάλογη πυρηνόφιλη διάνοιξη του κυκλοπροπανικού δακτυλίου είναι εξαιρετικά σπάνια.¹⁶⁸ Ωστόσο, όσον αφορά τους ετεροκυκλικούς δακτυλίους με άτομο αζώτου, δεν βρέθηκαν παραδείγματα επέκτασης δακτυλίου ($X = N$, $Y = C$, Σχήμα 3.12). Το πλησιέστερο παράδειγμα που βρέθηκε ήταν μια επέκταση δακτυλίου μέσω πολικού μηχανισμού από πυρρολιδίνες σε πιπεριδίνες, όπου η αναδιάταξη προτείνεται πως πραγματοποιείται μέσω ενός συμπτυκνωμένου ενδιάμεσου

¹⁶⁶ Για επιλεγμένες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, δείτε: a) Biletskyi, B.; Colonna, P.; Masson, K.; Parrain, J. L.; Commeiras, L.; Chouraqui, G. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7513. b) Donald, J. R.; Unsworth, W. P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8780. c) Dowd, P.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091.

¹⁶⁷ Για χαρακτηριστικά παραδείγματα, δείτε: a) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Hours, A.; Fukuyama, T.; Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2993. b) Yadav, S.; Banerjee, S.; Maji, D.; Lahiri, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10979. c) Lee, P. H.; Lee, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7889.

¹⁶⁸ Xu, Z. J.; Zong, Y.; Qiao, Y. N.; Zhang, J. Z.; Liu, X.; Zhu, M. Z.; Xu, Y.; Zheng, H.; Fang, L.; Wang, X.; Lou, H. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19919.

αζιριδίνης ($X = C$, $Y = N$).¹⁶⁹ Σε αυτόν τον μετασχηματισμό, το άζωτο είναι πυρηνόφιλο, επομένως δεν μπορεί να εφαρμοστεί στην περίπτωση των λακταμών.



Σχήμα 3.12: Παλαιότερες μέθοδοι επέκτασης δακτυλίου.

Στην παρούσα εργασία, θα παρουσιαστεί μια καινοτόμος αντίδραση επέκτασης δακτυλίου προς τον σχηματισμό των 2-πυριδονών. Η ιδέα της ενδιαφέρουσας μετατροπής των αρχικών α,β -ακόρεστων γ -λακταμών προς τις επιθυμητές 2-πυριδόνες προήλθε από τα βιοσυνθετικά μονοπάτια που ακολουθεί η φύση και συγκεκριμένα την ενός σταδίου οξείδωση που έχει παρατηρηθεί στους μύκητες τύπου *Beauveria bassiana*. Σκοπός είναι αυτό το βιομιμητικό πρωτόκολλο να πραγματοποιηθεί και σε μία διαδικασία ενός συνθετικού σταδίου (Σχήμα 3.11).

¹⁶⁹ Για βιβλιογραφική ανασκόπηση, δείτε: Pardo, D. G.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4516.

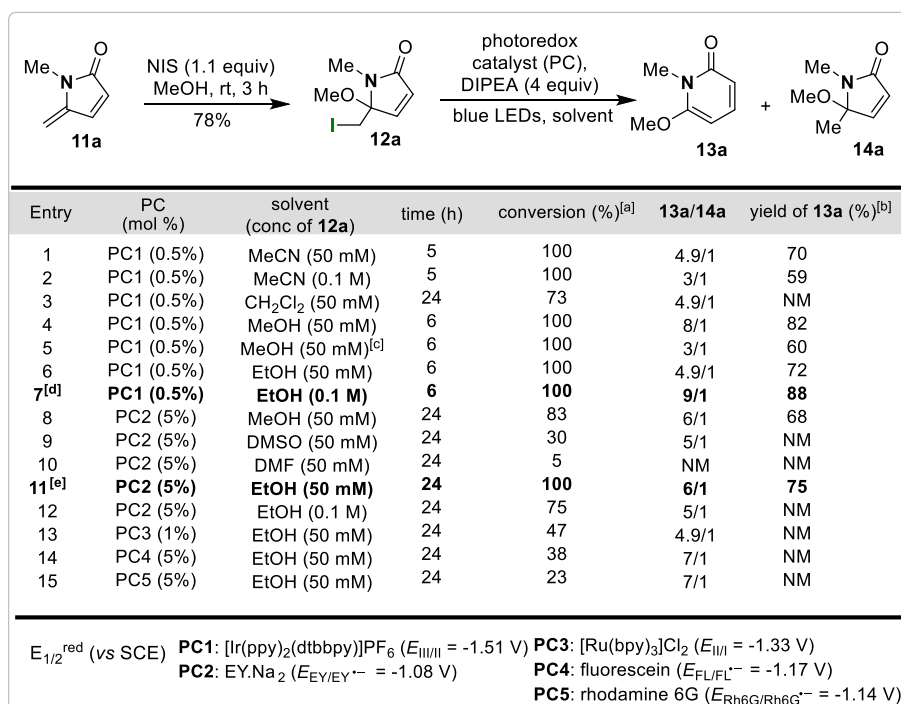
3.3 Αποτελέσματα – Συζήτηση

Για να επιβεβαιωθεί η παραπάνω υπόθεση και εν τέλει να αποδειχθεί ότι η νέα επέκταση δακτυλίου είναι εφικτή, έπρεπε αρχικά κάθε βήμα να πραγματοποιηθεί ξεχωριστά. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλα υποκατεστημένα φουράνια **1**^{108b} για τη σύνθεση των επιθυμητών γ-λακταμών τύπου **11** (Σχήμα 3.11).¹⁰⁹ Η σύνθεση ξεκινά με το μπλε του μεθυλενίου να έχει και πάλι διττό ρόλο, ως καταλύτης μεταφοράς ενέργειας για την παραγωγή οξυγόνου απλής κατάστασης (φωτοευαισθητοποιητής) και ως εκκινήτης ριζών στο επόμενο βήμα.^{99c} Ως πηγή αζώτου χρησιμοποιούνται πρωτοταγείς αμίνες. Οι επιθυμητές γ-λακτάμες τύπου **11**, οι οποίες φέρουν έναν ηλεκτρονιακά πλούσιο εξωκυκλικό διπλό δεσμό, σχηματίζονται μετά από αντίδραση αφυδάτωσης υπό όξινες συνθήκες. Τέλος, ακολουθεί αντίδραση ιωδίωσης, παρουσία NIS σε MeOH προς τον σχηματισμό των ενώσεων τύπου **12** (Σχήμα 3.13). Οι πειραματικές συνθήκες αυτών των βημάτων αναλύονται λεπτομερώς στο πειραματικό μέρος του κεφαλαίου 3.

Στη συνέχεια, δοκιμάστηκε μία φωτοκαταλυτική αντίδραση¹⁷⁰ μεταφοράς ηλεκτρονίου, με στόχο τον επιτυχή σχηματισμό της ρίζας **II**. Η μελέτη αυτής της αντίδρασης έγινε στο υπόστρωμα **12a**, το οποίο προήλθε από την πρόδρομη ένωση **11a** μέσω αντίδρασης με NIS σε διαλύτη MeOH για 3 ώρες, με απόδοση 78% (Σχήμα 3.13). Σε αυτό το στάδιο επιλέχθηκε ο χρωματογραφικός καθαρισμός του **12a** πριν δοκιμαστούν οι συνθήκες της δεύτερης φωτοκαταλυόμενης αντίδρασης. Μετά την απομόνωση, υποβλήθηκε σε φωτοκαταλυτικές συνθήκες χρησιμοποιώντας διάφορους αναγωγικούς καταλύτες (PC1-PC5, Σχήμα 3.13) με τη βάση DIPEA να λειτουργεί ως θυσιαστικός δότης ηλεκτρονίου. Με τον ισχυρό οξειδοαναγωγικό καταλύτη [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (PC1), η αντίδραση προχώρησε όπως αναμενόταν και το επιθυμητό προϊόν **13a** παρήχθη μετά από 6 ώρες ακτινοβολήσης με blue LEDs. Ωστόσο, σχηματίστηκε ταυτόχρονα και το ανεπιθύμενο παραπροϊόν **14a** (entries 1-7). Ο σχηματισμός του **14a** ελαχιστοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας EtOH ως διαλύτη αντίδρασης και 0,1 M αρχική συγκέντρωση του **12a** (entry 7, που ορίζονται ως οι **συνθήκες A**). Σε αυτή την περίπτωση το προϊόν **13a** απομονώθηκε σε απόδοση 88%. Η αντίδραση δεν βελτιώθηκε χρησιμοποιώντας τη βάση Et₃N (entry 5), ενώ πάρα πολύ ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως χρησιμοποιώντας τον οργανικό καταλύτη εωσίνη EY·Na₂²⁴ (PC2), η αντίδραση ήταν και πάλι επιτυχής. Σε αυτή την περίπτωση το προϊόν **13a** απομονώθηκε με απόδοση

¹⁷⁰ Για βιβλιογραφική ανασκόπηση, δείτε: Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.

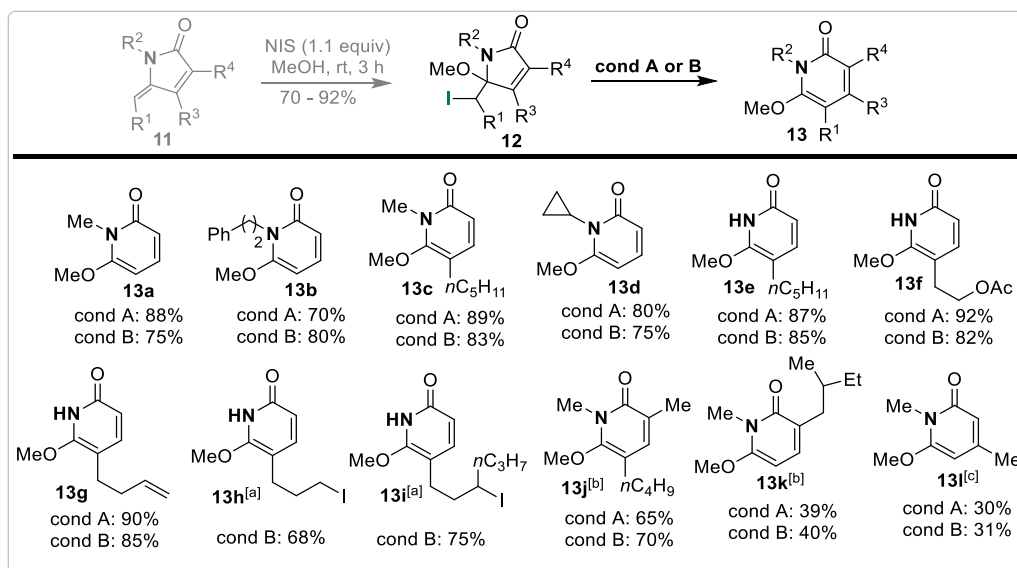
75%, με τις βέλτιστες συνθήκες να είναι ένα πιο αραιό διάλυμα EtOH αυτή τη φορά (entry 11, που ορίζονται ως οι **συνθήκες B**).



Σχήμα 3.13: Αναζήτηση βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση του **13a** από το **12a** σε κλίμακα 0.1 mmol. [a] Προσδιορίστηκε με ¹H-NMR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης. [b] Απόδοση μετά την απομόνωση. [c] Χρησιμοποιήθηκαν 4 ισοδύναμα Et₃N. [d] **Συνθήκες A**. [e] **Συνθήκες B**. NM (Not measured) = Δεν μετρήθηκε.

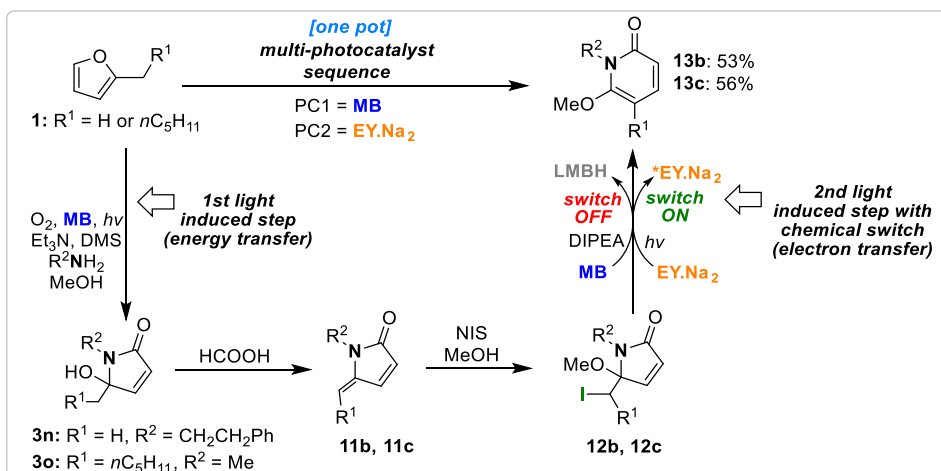
Το αποτέλεσμα αυτό αποκαλύπτει μία νέα δραστηριότητα της εωσίνης, η οποία λόγω των χαμηλών αναγωγικών της ικανοτήτων σε σύγκριση με τους ισχυρούς φωτοκαταλύτες συμπλόκων ιριδίου, δεν ήταν μέχρι πρότινος γνωστό ότι έχει την ικανότητα να διασπάσει τον δεσμό C-I. Εξαιρετικά λίγα είναι τα παραδείγματα στα οποία έχει αναφερθεί κάτι παρόμοιο, και μόνο σε περιπτώσεις πολυφθοριωμένων αλκυλοϊωδιδίων.²⁴ Στην παρούσα περίπτωση έγινε η υπόθεση πως το ετεροάτομο σε β-θέση ως προς το ιωδίδιο θα μπορούσε να προσφέρει ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του στο σ* τροχιακό του δεσμού C-I, με αποτέλεσμα να εξασθενήσει ο δεσμός και να μπορεί να αναχθεί από ένα όχι και τόσο καλό αναγωγικό μέσο όπως είναι η EY·Na₂. Αυτή η νέα δραστηριότητα θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω, ώστε να μπορεί να αξιοποιηθεί εκτενέστερα στο μέλλον. Στη συνέχεια, δοκιμάστηκαν και άλλοι οργανικοί φωτοκαταλύτες με παρόμοια δυναμικά οξειδοαναγωγής και διαπιστώθηκε πως και αυτοί είναι ικανοί να εκκινήσουν την αντίδραση, αλλά με πιο αργούς ρυθμούς (entries 14-15).

Με αυτά τα δεδομένα ξεκίνησε η μελέτη σχετικά με το εύρος και τα όρια της φωτοκαταλυόμενης αντίδρασης. Διάφορα υποστρώματα τύπου **11** συντέθηκαν χρησιμοποιώντας το οξυγόνο απλής κατάστασης, τα οποία στη συνέχεια κατεργάστηκαν με NIS σε διαλύτη MeOH (λεπτομέρειες στο πειραματικό μέρος). Κάθε αντίδραση πραγματοποιήθηκε όπως αναμενόταν, με αποτέλεσμα τη γρήγορη και εύκολη σύνθεση μιάς σειράς πρόδρομων ενώσεων τύπου **12** (Σχήμα 3.14). Στη συνέχεια, οι ενώσεις αυτές δοκιμάστηκαν με τις βέλτιστες συνθήκες επέκτασης δακτυλίου, που αναφέρθηκαν νωρίτερα (συνθήκες **A** ή **B**, Σχήμα 3.14). Στην περίπτωση των υποστρωμάτων **12b-12i**, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με επιτυχία προς τα επιθυμητά προϊόντα (**13b-13i**) σε καλές αποδόσεις (68-92%). Οι τελικές αυτές 2-πυριδόνες φέρουν μεγάλη ποικιλία υποκαταστατών, ενώ ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στις περιπτώσεις των **13b**, **13c** και **13f - 13i** ο σχηματισμός του αντίστοιχου παραπροϊόντος τύπου **14** ελαχιστοποιείται περαιτέρω (< 10/1), ανεξάρτητα με τις συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν (**A** ή **B**). Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως μία δεύτερη πιο απομακρυσμένη ομάδα ιωδιδίου δεν επηρεάζει καθόλου την πορεία της αντίδρασης, παρουσία του φωτοκαταλύτη εωσίνη (**12h** και **12i** → **13h** και **13i**, αντίστοιχα), αναδεικνύοντας τα πλεονεκτήματα των συνθηκών **B**. Επίσης, στα υποστρώματα που φέρουν υποκαταστάτες στις θέσεις R³ ή R⁴ (δηλαδή, R³ ή R⁴ ≠ H) απαιτήθηκε επιπλέον ενέργεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις, για να προχωρήσει περισσότερο η αντίδραση, εφαρμόστηκε θέρμανση στους 80 °C για τις μετατροπές των **12j** και **12k** προς τα **13j** και **13k** αντίστοιχα και στους 100 °C για τη μετατροπή του **12l** προς το **13l**.



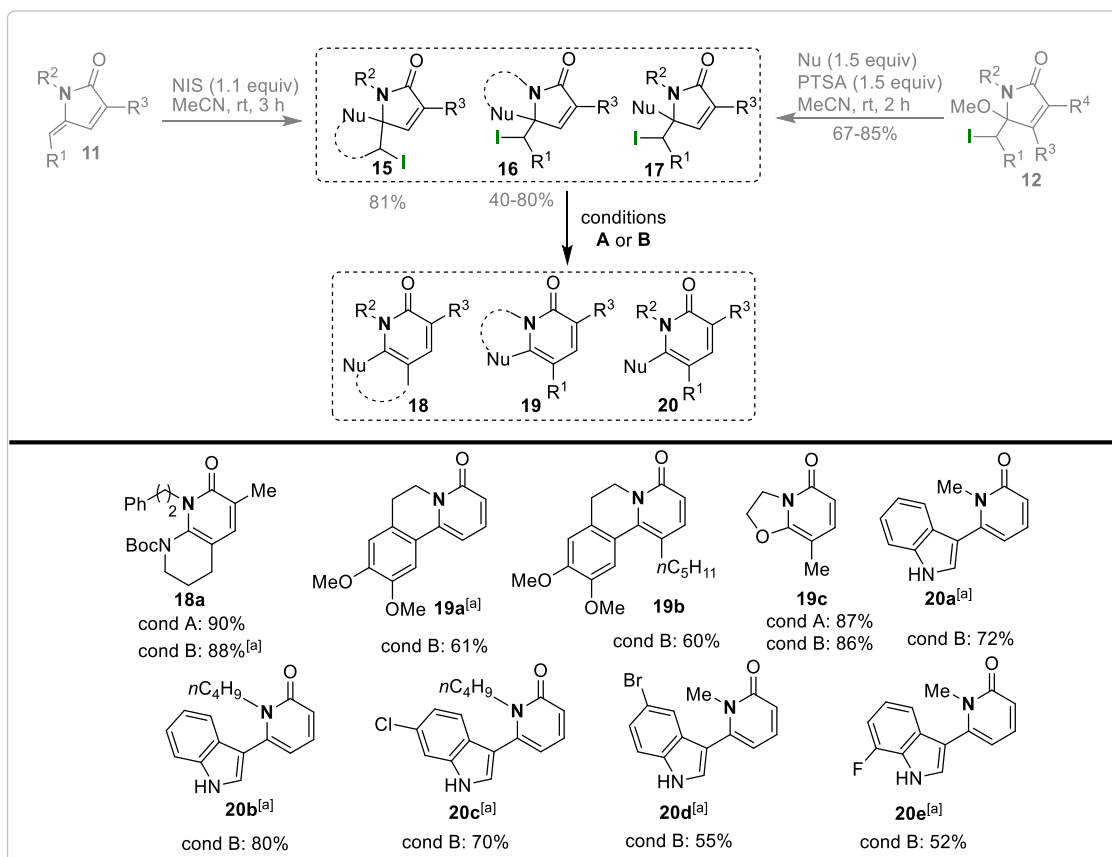
Σχήμα 3.14: Φωτοκαταλυτική αναδιάταξη ενώσεων τύπου **12** για τη σύνθεση 2-πυριδονών **13**. [a] Η αντίδραση αφήθηκε για 10 ώρες. [b] Η αντίδραση θερμάνθηκε στους 80 °C για 8 ώρες. [c] Η αντίδραση θερμάνθηκε στους 100 °C για 8 ώρες.

Ο επόμενος στόχος ήταν η επίτευξη όλων των παραπάνω βημάτων σε ένα μόνο συνθετικό στάδιο. Ωστόσο, οι αλληπάλληλες φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις, παρουσία διαφορετικών φωτοκαταλυτών, είναι εξαιρετικά σπάνιες.^{105a} Η πεποίθηση πως η μη αποδοτική μεταφορά ενέργειας και ηλεκτρονίων μεταξύ φωτοκαταλυτών (inter-catalyst quenching) ήταν ανυπέρβλητο εμπόδιο αναθεωρήθηκε, όταν η ερευνητική μας ομάδα ανέπτυξε την καινοτόμο μέθοδο της «χημικής απενεργοποίησης» ενός φωτοκαταλύτη, με αποτέλεσμα ένας δεύτερος φωτοκαταλύτης να μπορεί να επιτελέσει επιτυχώς τον δικό του ρόλο (εκτενής αναφορά στο Κεφάλαιο 2).¹²¹ Στην παρούσα εργασία, θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να εφαρμοστεί ένα παρόμοιο πρωτόκολλο, με τη βάση DIPEA να δρα και πάλι ως θυσιαστικός δότης ηλεκτρονίου για τη δεύτερη φωτοκαταλυόμενη αντίδραση, αλλά και ως «χημικός διακόπτης απενεργοποίησης» του MB. Αυτή η απενεργοποίηση επιτυγχάνεται με τη μετατροπή του MB στο άχρωμο και φωτοχημικά ανενεργό LMBH (Σχήμα 3.15), με αποτέλεσμα οι επιθυμητοί αλληπάλληλοι φωτοκαταλυτικοί μετασχηματισμοί να πραγματοποιούνται σε ένα συνθετικό στάδιο (Σχήμα 3.15). Μετά τη φωτοξείδωση του φουρανίου **1**, χρησιμοποιώντας το MB ως φωτοκαταλύτη για μεταφορά ενέργειας, πραγματοποιήθηκε αναγωγή με DMS και έπειτα προσθήκη της κατάλληλης αμίνης προς το σχηματισμό της επιθυμητής λακτάμης τύπου **3**. Ακολουθεί αντίδραση αφυδάτωσης παρουσία HCOOH και αντίδραση ιωδίωσης παρουσία NIS προς τον σχηματισμό των ενώσεων τύπου **12**. Τέλος, εφαρμόστηκαν οι φωτοκαταλυτικές συνθήκες **B** (3% EY·Na₂) στο ακάθαρτο μίγμα της αντίδρασης, όπου παρατηρήθηκε ο επιθυμητός αποχρωματισμός του MB (χημική απενεργοποίηση) μετά από 1 ώρα ακτινοβολήσης με blue LEDs. Ο PC2 μπορεί πλέον να πραγματοποιήσει την τελική αντίδραση αναδιάταξης προς τα επιθυμητά προϊόντα **13b** ή **13c**, μέσω μηχανισμού μεταφοράς ηλεκτρονίου. Το γεγονός ότι η αντίδραση ξεκινά μόνο μετά την απώλεια του μπλε χρώματος επιβεβαιώθηκε με την διεξαγωγή ενός ακόμα πειράματος, κατά το οποίο προστέθηκε 2% MB στην καθαρή ένωση **12b** πριν εφαρμοστούν οι συνθήκες **B**. Σε αυτή την περίπτωση, παρατηρήθηκε και πάλι ο σχηματισμός του **13b** μετά την απώλεια του μπλε χρώματος.



Σχήμα 3.15: Αλληλέπλληλοι φωτοκαταλυτικοί μετασχηματισμοί, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της «χημικής απενεργοποίησης», για τη σύνθεση των 2-πυριδονών **13** από απλά φουράνια τύπου **1**.

Ο επόμενος στόχος ήταν η σύνθεση πιο πολύπλοκων 2-πυριδονών, ξεκινώντας από τα υποστρώματα τύπου **11**, τα οποία φέρουν διάφορες πυρηνόφιλες ομάδες στη θέση R¹ ή R² (Σχήμα 3.16). Το αντιδραστήριο NIS χρησιμοποιήθηκε για να σχηματίσει τις δικυκλικές λακτάμες τύπου **15** και **16** μέσω ενδομοριακής προσβολής του εκάστοτε πυρηνόφιλου στο ενδιάμεσο ιωδόνιο, ενώ στα υποστρώματα τύπου **17** η μεθόξυ ομάδα που έφεραν οι ενώσεις **12** αντικαταστάθηκε από ένα νέο πυρηνόφιλο παρουσία όξινων συνθηκών. Στη συνέχεια, τα υποστρώματα αυτά υποβλήθηκαν στις φωτοκαταλυτικές συνθήκες επέκτασης δακτυλίου **A** ή **B**. Όλα τα υποστρώματα αναδιατάχθηκαν επιτυχώς προς τις αντίστοιχες πολυκυκλικές 2-πυριδόνες **18-20** με καλές έως υψηλές αποδόσεις (52-90%).

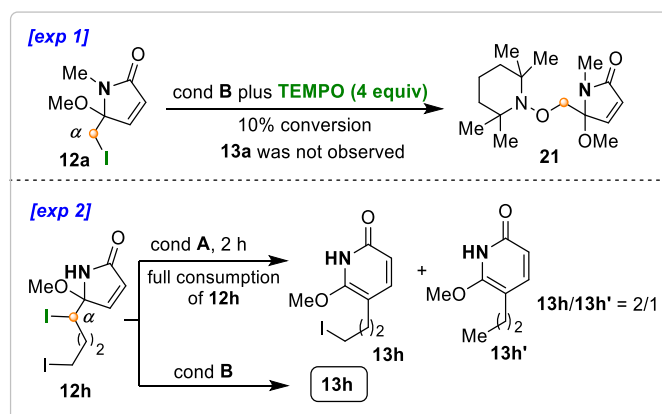


Σχήμα 3.16: Φωτοκαταλυτική σύνθεση πολυκυκλικών 2-πυριδονών τύπου **18-20**. [a] Η αντίδραση διεξήχθη με 7% EY·Na₂ για 60 ώρες.

Οι αντιδράσεις προς τον σχηματισμό των **19b** και **19c** ολοκληρώθηκαν εντός 24 ωρών, με τις συνθήκες **B**. Ωστόσο, στις περιπτώσεις **18a**, **19a** και **20a-20e**, οι αντιδράσεις ολοκληρώθηκαν με 7% EY·Na₂ σε διάστημα 60 ωρών. Ο ρυθμός αντίδρασης σε αυτά τα υποστρώματα είναι αργός, λόγω της υψηλότερης ενέργειας που απαιτείται για τη διάσπαση του δεσμού C-I. Οι υποκαταστάτες που πλέον βρίσκονται σε β-θέση ως προς το ιωδίδιο παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα να δανείσουν ηλεκτρόνια, μιας και η ομάδα -OMe έχει αντικατασταθεί με έναν ηλεκτρονικά πλούσιο αρωματικό δακτύλιο ή μία N-ομάδα. Παρ' όλα αυτά, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται παρουσία φωτοκαταλύτη εωσίνης, δεδομένου ότι η συγκεκριμένη οργανική χρωστική έχει χαμηλές αναγωγικές ιδιότητες. Οι αντιδράσεις που έδωσαν τα προϊόντα **19a**, **19b** και **20a-20e** μπορούν να διεξαχθούν μόνο παρουσία εωσίνης, διότι με τις συνθήκες **A** παρατηρήθηκαν παραπροϊόντα στα οποία ο δακτύλιος της 2-πυριδόνης είχε αναχθεί μερικώς.

Για να επιβεβαιωθούν ορισμένα συμπεράσματα σχετικά με το μηχανισμό της νέας αντίδρασης επέκτασης δακτυλίου πραγματοποιήθηκε μια σειρά επιπλέον πειραμάτων (Σχήματα 3.17 και 3.18, exp 1-5). Αρχικά, βρέθηκε ότι η παρουσία του φωτοκαταλύτη, του

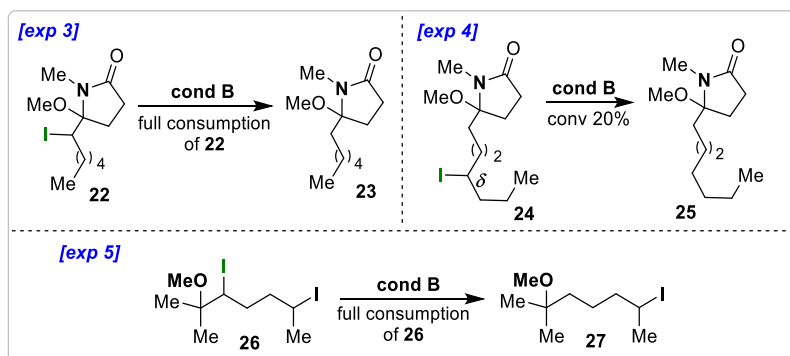
φωτός και του DIPEA ήταν απαραίτητη για την επίτευξη της φωτοκαταλυόμενης αναδιάταξης. Όταν στις βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης προστέθηκε το αντιδραστήριο TEMPO, το οποίο είναι γνωστό ότι ανιχνεύει και παγιδεύει ρίζες, απομονώθηκε η ένωση **21**, ενώ το προϊόν **13a** δεν παρατηρήθηκε καθόλου. Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώνει τον αρχικό σχηματισμό της ρίζας σε α-θέση ως προς το ιώδιο (Σχήμα 3.17, exp 1).



Σχήμα 3.17: Μηχανιστικά πειράματα (exp 1-2).

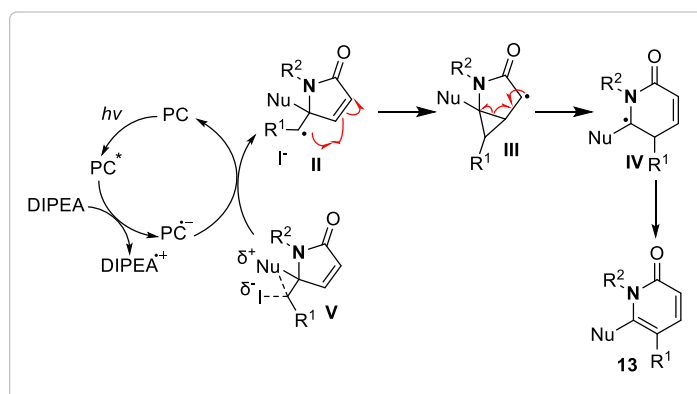
Εφαρμόζοντας τις συνθήκες **A** στην ένωση **12h**, συντέθηκαν οι 2-πυριδόνες **13h** και **13h'** σε αναλογία 2/1 (Σχήμα 3.17, exp 2), ενώ με την εφαρμογή των συνθηκών **B** σχηματίστηκε αποκλειστικά το προϊόν **13h** (Σχήμα 3.14). Αυτά τα αποτελέσματα, καθώς και ο αποκλειστικός σχηματισμός του **13i** με την εφαρμογή των συνθηκών **B** (Σχήμα 3.14), υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η αρχική αναγωγή προς τον σχηματισμό της ρίζας σε α-θέση εξαρτάται πλήρως από την ενεργοποίηση του δεσμού C_α-I των υποστρωμάτων **12** στην περίπτωση χρήσης της εωσίνης (συνθήκες **B**). Στην περίπτωση χρήσης καταλύτη ιριδίου (συνθήκες **A**) η αρχική αναγωγή απλώς υποβοηθείται.

Επιπλέον στοιχεία παρέχονται από τα επόμενα πειράματα (Σχήμα 3.18, exp 3-5). Στην περίπτωση της ένωσης **22**, η οποία δεν έχει ενδοκυκλικό διπλό δεσμό, πραγματοποιήθηκε πλήρης αναγωγική απόσπαση ιωδίου σχηματίζοντας την ένωση **23** (Σχήμα 3.18, exp 3), ενώ στην περίπτωση της ένωσης **24** που φέρει ένα ιώδιο στη δ-θέση, παρατηρήθηκε μία πολύ μικρή μετατροπή (20%) του αρχικού υποστρώματος σχηματίζοντας την ένωση **25** μετά από 24 ώρες αντίδρασης (Σχήμα 3.18, exp 4). Πολύ σημαντικά είναι τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από το τελευταίο πείραμα (Σχήμα 3.18, exp 5), όταν εφαρμόστηκαν οι συνθήκες **B**. Μεταξύ των δύο ιωδίων στο υπόστρωμα **26**, μόνο το ιωδίδιο δίπλα στην ομάδα -OMe ανάχθηκε (προϊόν **27**).



Σχήμα 3.18: Μηχανιστικά πειράματα (exp 3-5).

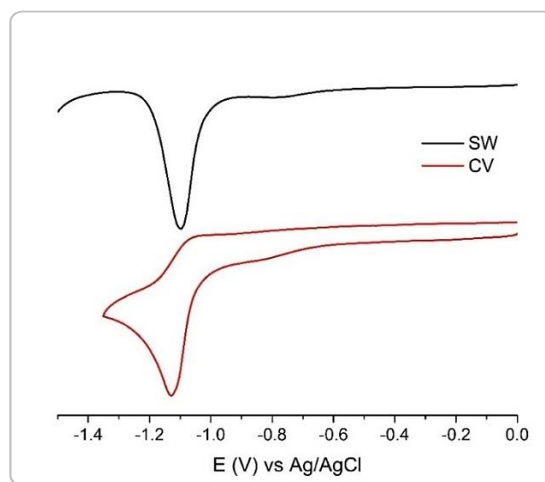
Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα προτείνεται ότι η αλληλεπίδραση της αλκoxyομάδας με το άλκυλο-ιωδίδιο **12** (**V**, Σχήμα 3.19) μέσω μεταφοράς ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του οξυγόνου στο σ^* τροχιακό του δεσμού C-I, καθιστά τον δεσμό ασθενέστερο σε σύγκριση σε έναν κλασσικό δεσμό άλκυλο-ιωδιδίου. Έτσι, η αρχική αναγωγική απόσπαση των υποστρωμάτων τύπου **12** μπορεί να επιτευχθεί ευκολότερα ακόμα και με ένα ήπιο αναγωγικό μέσο, όπως είναι η $EY^{\cdot-}$. Μετά την αναγωγική απόσπαση ιωδίου, η ρίζα **II** μετατοπίζεται σε μία θέση γειτονική ως προς το καρβονύλιο **III**, καταλήγοντας στην εξαιρετικά σταθερή θέση **IV**. Από εκεί και πέρα πολλοί τρόποι μπορούν να προταθούν σχετικά με το τερματικό βήμα του μηχανισμού προς το σχηματισμό της 2-πυριδόνης **13** από το ενδιάμεσο **IV**, όπως η προσθήκη ιωδίου ακολουθούμενη από απόσπαση HI, HAT ή οξείδωση.



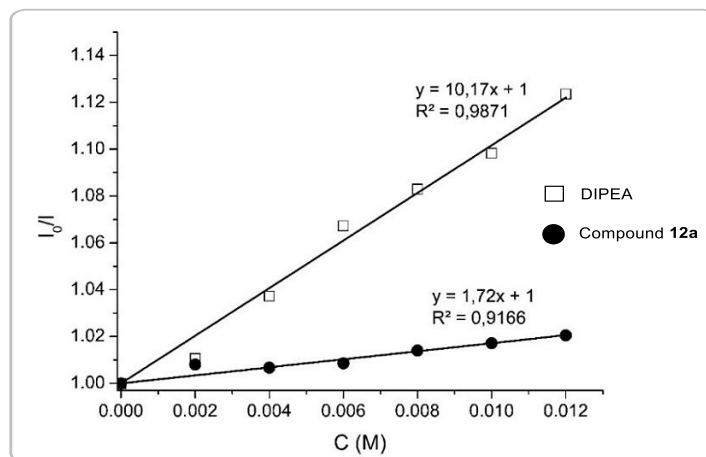
Σχήμα 3.19: Προτεινόμενος μηχανισμός της επέκτασης δακτυλίου προς τη σύνθεση των 2-πυριδονών.

Στα πλαίσια των μηχανιστικών μελετών της παρούσας έρευνας, πραγματοποιήθηκαν πειράματα βολταμετρίας και Stern-Volmer (λεπτομέρειες στο πειραματικό μέρος του Κεφαλαίου 3). Μέσω των βολταμογραφημάτων που λήφθηκαν, το αναγωγικό δυναμικό της ένωσης **12a** μετρήθηκε -1.130 V ως προς SCE (Σχήμα 3.20). Από αυτή την τιμή [$E_{(12a \rightarrow 12a^{\cdot-})} = -1.13$ V] δεν βγαίνει κάποιο συμπέρασμα σχετικά με τον μηχανισμό της αντίδρασης, μιας

και είναι πολύ κοντά με τις τιμές των οξειδοαναγωγών δυναμικών της εωσίνης: $E_{(EY^{*+} \rightarrow EY^*)} = -1.11 \text{ V}$ και $E_{(EY \rightarrow EY^*)} = -1.08 \text{ V}$. Επομένως, η εωσίνη στη διεγερμένη κατάσταση θα μπορούσε να αντιδράσει ανταγωνιστικά είτε με το υπόστρωμα **12a**, όπου σε αυτή την περίπτωση η εωσίνη δρα ως αναγωγικό ($EY^* \rightarrow EY^{*+}$ και **12a** \rightarrow **12a**^{•-}), είτε με το DIPEA, όπου σε αυτή την περίπτωση η εωσίνη δρα ως οξειδωτικό ($EY^* \rightarrow EY^{\bullet-}$ και $DIPEA \rightarrow DIPEA^{*+}$). Ωστόσο, από τα πειράματα απόσβεσης Stern Volmer (Σχήμα 3.21) φαίνεται ξεκάθαρα, πως το DIPEA αποσβένει τη διεγερμένη κατάσταση της εωσίνης με σημαντικά υψηλότερο ρυθμό συγκριτικά με το υπόστρωμα **12a** (μεγαλύτερη κλίση). Αυτό το συμπέρασμα βρίσκεται σε συμφωνία με τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 3.19).



Σχήμα 3.20: Βολταμογραφήματα, όπου SW (square wave voltammetry) = βολταμετρία τετραγωνικού κύματος και CV (cyclic voltammetry) = κυκλική βολταμετρία.



Σχήμα 3.21: Πειράματα απόσβεσης εκπομπής και γραφικές παραστάσεις Stern-Volmer.

3.4 Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό αναπτύχθηκε μία νέα αντίδραση επέκτασης δακτυλίου, μέσω φωτοκαταλυτικά παραγόμενων ελεύθερων ριζών, προς τον σχηματισμό 2-πυριδονών, ξεκινώντας από γ-λακτάμες. Οι 2-πυριδόνες μπορούν να συντεθούν γρήγορα και αποτελεσματικά και σε ένα συνθετικό στάδιο, ξεκινώντας από πολύ απλά φουρανικά υποστρώματα. Τα φουράνια αυτά μπορούν να φέρουν μία ποικιλία υποκαταστατών σε διαφορετικές θέσεις, με αποτέλεσμα η μεθοδολογία αυτή να δίνει τη δυνατότητα σύνθεσης μεγάλου εύρους υποκατεστημένων 2-πυριδονών. Η ιδέα της νέας επέκτασης δακτυλίου προήλθε από μία βιοσυνθετική μετατροπή που έχει παρατηρηθεί στους μύκητες και τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν στην παρούσα εργασία, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην αναθεώρηση του μη αποδεδειγμένου μέχρι τώρα μηχανισμού, όπως για παράδειγμα ότι το ενδιάμεσο **I** θα μπορούσε να αντικατασταθεί με ένα ενδιάμεσο τύπου **III** (Σχήματα 3.10 και 3.11). Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα στοιχεία καινοτομίας στη συγκεκριμένη εργασία που αφορούν τον φωτοκαταλύτη εωσίνη. Αυτή η οργανική χρωστική, η οποία παρουσιάζει χαμηλές αναγωγικές ιδιότητες, χρησιμοποιήθηκε για την αναγωγική διάσπαση ενός δεσμού C-I, μία δραστηριότητα που δεν είχε προηγουμένως παρατηρηθεί. Επιπλέον, η εωσίνη αποδείχθηκε ότι σε πολλά από τα παραδείγματα που αναφέρθηκαν είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τον πιο ακριβό και ισχυρό φωτοκαταλύτη ιριδίου. Αυτό είναι απολύτως ικανοποιητικό αποτέλεσμα, μιας και στα πλαίσια της βιώσιμης και πράσινης συνθετικής χημείας, ο περιορισμός της χρήσης τοξικών μετάλλων είναι επιθυμητός. Τέλος, όσον αφορά το πρωτόκολλο ενός συνθετικού σταδίου, χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία η μέθοδος της «χημικής απενεργοποίησης» ενός φωτοκαταλύτη (από τη βάση DIPEA), έτσι ώστε ο δεύτερος φωτοκαταλύτης, που είναι η εωσίνη να μπορεί να πραγματοποιήσει την τελική αναδιάταξη. Αυτό είναι το δεύτερο παράδειγμα αλληπάλλληλων φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων από διαφορετικούς φωτοκαταλύτες που αναφέρεται στη βιβλιογραφία,¹⁷¹ το οποίο δείχνει ότι η συγκεκριμένη μεθοδολογία μπορεί να έχει ευρύτερη εφαρμογή.

¹⁷¹ Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202200322.

Κεφάλαιο 4: Σύνθεση δομικών αναλόγων της κολιμπακτίνης για τη διερεύνηση βιολογικών μηχανισμών

4.1 Κολιμπακτίνη

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από περίπου 10^{13} κύτταρα, τα οποία διαμορφώνουν όλους τους ιστούς και τα όργανα του. Δέκα φορές μεγαλύτερος είναι ο συνολικός αριθμός των μικροβιακών κυττάρων, που είναι απαραίτητα για πολύ σημαντικές διεργασίες, όπως είναι η πέψη της τροφής και η παραγωγή βιταμινών (π.χ. βιοτίνη ή βιταμίνη Κ).¹⁷²

Πριν από 17 χρόνια, η ερευνητική ομάδα του Oswald ταυτοποίησε για πρώτη φορά μία οικογένεια γονιδίων από τα χρωμοσώματα ορισμένων εντερικών βακτηρίων *Escherichia coli* (*E. coli*), τα οποία κωδικοποιούν ορισμένα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση υβριδικών μορίων πεπτιδίων-πολυκετιδίων.¹⁷³ Τα κωδικοποιημένα αυτά ένζυμα προτάθηκε πως παράγουν μία γενοτοξίνη, η οποία ονομάστηκε *Colibactin* (Κολιμπακτίνη).

Ο δευτερογενής μεταβολίτης κολιμπακτίνη πιθανώς περιέχει θειαζολικούς δακτυλίους που είναι γνωστό πως αλληλεπιδρούν με το μόριο του DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη διάσπαση της διπλής έλικας.¹⁷⁴ Πιο συγκεκριμένα, εμποδίζεται η διαδικασία της μίτωσης, διακόπτεται ο κυτταρικός κύκλος και τελικά επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος. Η διαταραχή της κυτταρικής διαίρεσης προκαλεί μακροκυττάρωση, η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (colorectal cancer, CRC), λόγω εντερικής φλεγμονής του ξενιστή.¹⁷⁵ Ο καρκίνος του παχέος εντέρου θεωρείται η τρίτη κύρια αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο παγκοσμίως, με τα δεδομένα να δείχνουν πως το 2020 οι νέες περιπτώσεις ασθενών ήταν περισσότερες από 1,9 εκατομμύρια.¹⁷⁶ Γι' αυτό το

¹⁷² Bode, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10408.

¹⁷³ Nougayrède, J. P.; Homburg, S.; Taieb, F.; Boury, M.; Brzuskiewicz, E.; Gottschalk, G.; Buchrieser, C.; Hacker, J.; Dobrindt, U.; Oswald, E. *Science* **2006**, *313*, 848.

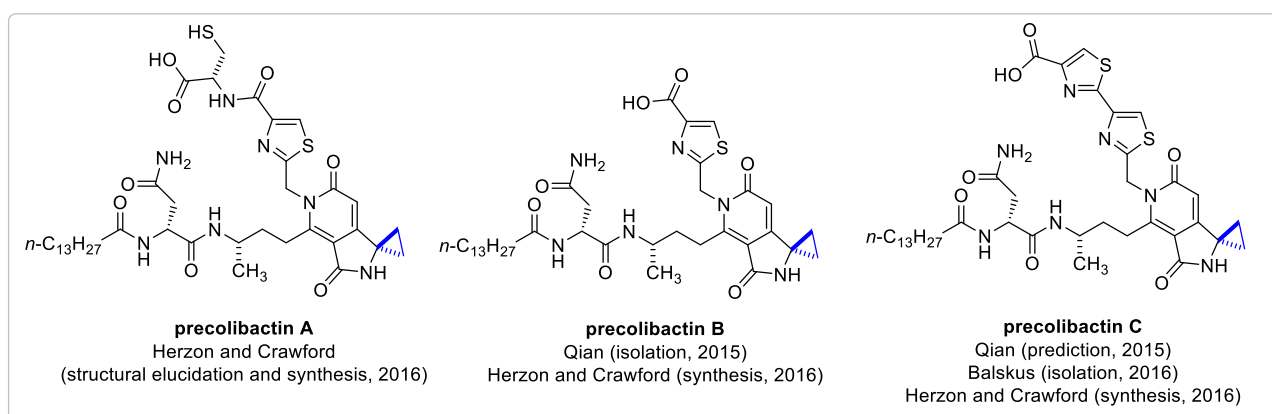
¹⁷⁴ Wernke, K. M.; Xue, M.; Tirla, A.; Kim, C. S.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127280.

¹⁷⁵ a) Arthur, J. C.; Perez-Chanona, E.; Mühlbauer, M.; Tomkovich, S.; Uronis, J. M.; Fan, T. J.; Campbell, B. J.; Abujamel, T.; Dogan, B.; Rogers, A. B.; Rhodes, J. M.; Stintzi, A.; Simpson, K. W.; Hansen, J. J.; Keku, T. O.; Fodor, A. A.; Jobin, C. *Science* **2012**, *338*, 120. b) Tomkovich, S.; Yang, Y.; Winglee, K.; Gauthier, J.; Mühlbauer, M.; Sun, X.; Mohamadzadeh, M.; Liu, X.; Martin, P.; Wang, G. P.; Oswald, E.; Fodor, A. A.; Jobin, C. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 2620. c) Cougnoux, A.; Dalmasso, G.; Martinez, R.; Buc, E.; Delmas, J.; Gibold, L.; Sauvanet, P.; Darcha, C.; Déchelotte, P.; Bonnet, M.; Pezet, D.; Wodrich, H.; Darfeuille-Michaud, A.; Bonnet, R. *Gut* **2014**, *63*, 1932. d) Bonnet, M.; Buc, E.; Sauvanet, P.; Darcha, C.; Dubois, D.; Pereira, B.; Déchelotte, P.; Bonnet, R.; Pezet, D.; Darfeuille-Michaud, A. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 859.

¹⁷⁶ a) <https://www.wcrf.org/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics> (ημερομηνία πρόσβασης = 2/3/23). b) <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html> Εκτιμάται ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου θα αυθύνεται για περίπου 53.000 θανάτους στις ΗΠΑ το 2023 (ημερομηνία πρόσβασης = 2/3/23).

λόγο, υπάρχει τεράστιο ενδιαφέρον από μέρος της επιστημονικής κοινότητας να αποκτήσει γνώσεις σχετικά με τις αιτίες που τον προκαλούν.

Η πλήρης δομή της κολιμπακτίνης δεν είναι ακόμα γνωστή, μιας και δεν έχει απομονωθεί άμεσα από τον οργανισμό που την παράγει. Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει ταχεία πρόοδος στη συλλογή σημαντικών δεδομένων που αφορούν τη βιοσυνθετική πορεία της κολιμπακτίνης και των μηχανισμών που ακολουθεί.¹⁷⁷ Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με τις μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τις βιολογικές επιπτώσεις που αυτή προκαλεί,¹⁷⁸ οδηγούν σιγά σιγά προς την αποσαφήνιση τόσο της δομής της ίδιας όσο και των πρόδρομων ενώσεων που σχετίζονται με αυτήν. Η κολιμπακτίνη βιοσυντίθεται από τις προαναφερθείσες ενώσεις, οι οποίες είναι δευτερογενείς μεταβολίτες και ονομάζονται προκολιμπακτίνες (precolibactins). Η απομόνωση αυτών είναι εξαιρετικά δύσκολη, με αποτέλεσμα οι προκύπτουσες ποσότητες να μην θεωρούνται επαρκείς για ολοκληρωμένες μελέτες.¹⁷⁹ Στο Σχήμα 4.1 παρουσιάζονται ορισμένες προκολιμπακτίνες, που έχουν προβλεφθεί, απομονωθεί και συντεθεί την τελευταία δεκαετία.¹⁸⁰



Σχήμα 4.1: Γνωστές δομές προκολιμπακτινών.

Η κολιμπακτίνη, σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, έχει αναγνωριστεί ως ένα ετεροδιμερές, το οποίο φέρει δύο ηλεκτρονιόφιλους κυκλοπροπανικούς δακτυλίους που

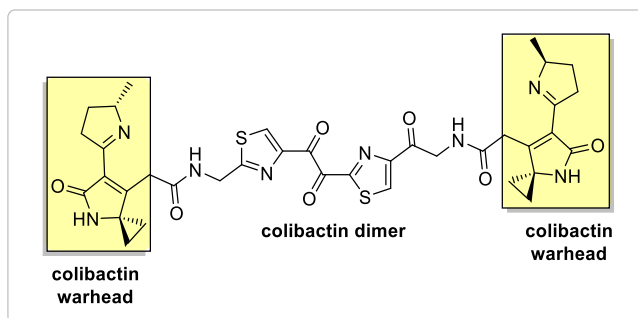
¹⁷⁷ a) Brotherton, C. A.; Balskus, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3359. b) Zha, L.; Jiang, Y.; Henke, M. T.; Wilson, M. R.; Wang, J. X.; Kelleher, N. L.; Balskus, E. P. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13*, 1063. c) Guntaka, N. S.; Healy, A. R.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B.; Bruner, S. D. *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 2598. d) Trautman, E. P.; Healy, A. R.; Shine, E. E.; Herzon, S. B.; Crawford, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11. e) Van Lanen, S. G. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13*, 1059.

¹⁷⁸ Για βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, δείτε: a) Arthur, J. C. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *17*, 317. b) Dougherty, M. W. *Toxins* **2021**, *13*, 346. c) Clay, S. L.; Fonseca-Pereira, D.; Garrett, W. S. *J. Clin. Invest.* **2022**, *132*(4):e155101.

¹⁷⁹ Balskus, E. P. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1534.

¹⁸⁰ a) Vizcaino, M. I.; Engel, P.; Trautman, E.; Crawford, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9244. b) Healy, A. R.; Vizcaino, M. I.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5426. c) Zha, L.; Wilson, M. R.; Brotherton, C. A.; Balskus, E. P. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 1287.

μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τις βάσεις του DNA. Το δραστικό της τμήμα είναι έντονα σκιαγραφημένο στο Σχήμα 4.2 και είναι γνωστό ως *colibactin warhead* (κεφαλή της κολιμπακτίνης). Αυτό περιέχει μία κυκλοπρότυλο-ομάδα συνδεδεμένη σπироκυκλικά με μια α,β-ακόρεστη λακτάμη, η οποία είναι συνδεδεμένη με τη σειρά της με μια ιμίνη. Τέλος, η δομή της κολιμπακτίνης περιέχει δύο καρβονύλια, τα οποία χωρίζουν τους δύο υπάρχοντες θειαζολικούς δακτυλίους.^{174, 181}



Σχήμα 4.2: Προτεινόμενη δομή του ετεροδιμερούς της κολιμπακτίνης.

Το 2015, προέκυψαν νέα δεδομένα σχετικά με το πώς συνδέεται η κεφαλή της κολιμπακτίνης στο DNA¹⁸² και περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δομή των προκολιμπακτινών και των σχετικών ενώσεων.¹⁸³ Οι πολύτιμες αυτές γνώσεις ώθησαν τους χημικούς να ασχοληθούν εντονότερα με αυτό το πεδίο, προσπαθώντας να δώσουν διάφορες λύσεις και προσεγγίσεις σε μοριακό επίπεδο. Με τη συμβολή των χημικών, τα πιθανά μηχανιστικά μονοπάτια για την βιοσύνθεση της κολιμπακτίνης αναθεωρούνται συνεχώς.¹⁸⁴ Ωστόσο, τα κενά συνεχίζουν να είναι πολλά και πρέπει ακόμα να αποσαφηνιστούν σημαντικές λεπτομέρειες για την πλήρη κατανόηση του μηχανισμού της βιολογικής δράσης της κολιμπακτίνης. Η σύνθεση δομικών αναλόγων της έχει ήδη αποδειχθεί σημαντικό εργαλείο στη διαδικασία συλλογής τέτοιων σημαντικών πληροφοριών.

¹⁸¹ Brotherton, C. A.; Wilson, M.; Byrd, G.; Balskus, E. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1545.

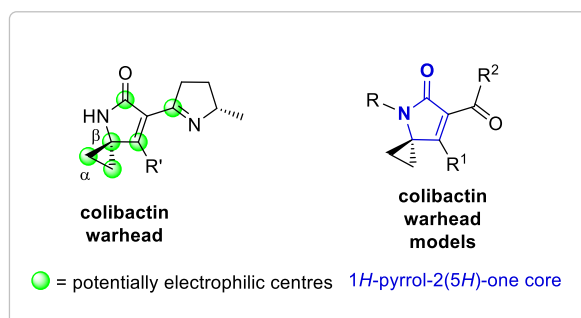
¹⁸² Vizcaino, M. I.; Crawford, J. M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 411.

¹⁸³ Li, Z. R.; Li, Y.; Lai, J. Y. H.; Tang, J.; Wang, B.; Lu, L.; Zhu, G.; Wu, X.; Xu, Y.; Qian, P. Y. *ChemBioChem* **2015**, *16*, 1715.

¹⁸⁴ a) Wilson, M. R.; Jiang, Y.; Villata, P. W.; Stornetta, A.; Boudrea, P. D.; Carrá, A.; Brennan, C. A.; Chun, E.; Ngo, L.; Samson, L. D.; Engelward, B. P.; Garrett, W. S.; Balbo, S.; Balskus, E. P. *Science* **2019**, *363*, 709. b) M.; Xue, C. S.; Kim, A. R.; Healy, K. M.; Wernke, Z.; Wang, M. C.; Frischling, E. E.; Shine, W.; Wang, S. B.; Herzon, J. M. Crawford, *Science* **2019**, *365*, 6457. c) Jiang, Y.; Stornetta, A.; Villata, P. W.; Wilson, M. R.; Boudreau, P. D.; Zha, L.; Balbo, S.; Balskus, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11489.

4.2 Στόχος

Θεωρήθηκε ότι η ερευνητική μας ομάδα ήταν σε θέση να συμβάλλει στη μελέτη σχετικά με το μηχανισμό βιολογικής δράσης της κολιμπακτίνης, λόγω της μεγάλης εμπειρίας του εργαστηρίου μας στην έρευνα των 4-πυρρολιδιν-2-ονών και των σχετικών ενώσεών τους (Σχήμα 4.3).^{109a,121,171,185} Από τις προηγούμενες εργασίες μας, ήταν γνωστό πως τα δομικά ανάλογα με $R \neq H$ θα παρουσίαζαν αυξημένη σταθερότητα σε σχέση με τα μη υποκατεστημένα, ενώ ταυτόχρονα θα μπορούσαν να συμμετέχουν σε ίδιου τύπου αντιδράσεις. Επιπλέον, οι ενώσεις 4-πυρρολιν-2-όνες, με τη γνωστή δραστηριότητά τους (ταυτομερίωση,^{109a} ικανότητα μεταφοράς ηλεκτρονίων,^{99c} αντιδράσεις προσθήκης¹⁸⁶) και οι 1*H*-πυρρολ-2(5*H*)-όνες,^{99b} είναι ενώσεις που εμφανίζονται στη χημεία της κολιμπακτίνης (Σχήμα 4.3).

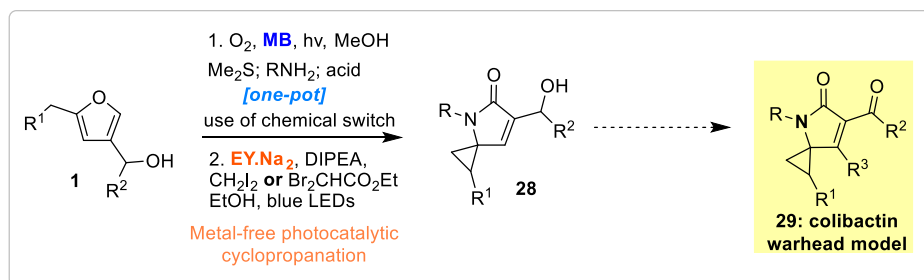


Σχήμα 4.3: Η κεφαλή της κολιμπακτίνης και τα δομικά ανάλογα που θα μελετηθούν.

Ο στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι να εφαρμοστούν οι γνώσεις μας για την χημεία των γ-λακταμών στη διερεύνηση της αντιδραστικότητας της κολιμπακτίνης, ξεκινώντας με τη σύνθεση δομικών αναλόγων τύπου **29** (Σχήμα 4.4). Τα ανάλογα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να διευκρινιστούν μηχανιστικές λεπτομέρειες που σχετίζονται με τις διαφορετικές αντιδράσεις που συμμετέχει η κολιμπακτίνη.

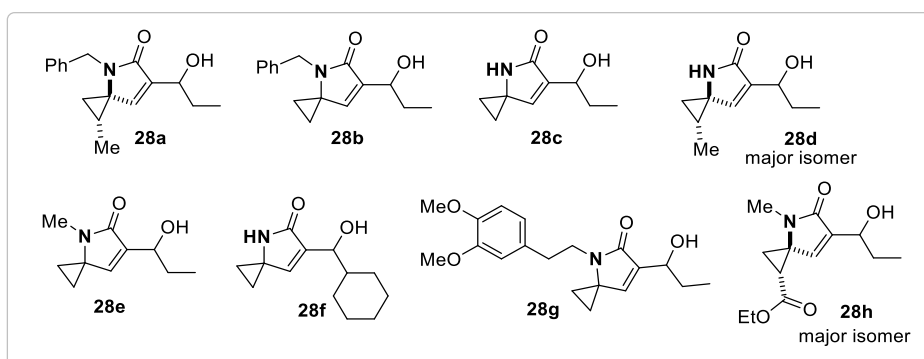
¹⁸⁵ Kalaitzakis, D.; Kampouropoulos, I.; Sofiadis, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 8085.

¹⁸⁶ Triantafyllakis, M.; Sfakianaki, K.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3631.



Σχήμα 4.4: Σύνθεση των δομικών αναλόγων της κολιμπακτίνης.

Τα πρόδρομα μόρια τύπου **28** που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία (Σχήματα 4.4 και 4.5), συντέθηκαν από τα υποκατεστημένα φουράνια τύπου **1**, χρησιμοποιώντας δύο νέες και εξαιρετικά αποτελεσματικές φωτοκαταλυτικές μεθόδους κυκλοπροπανίωσης απουσία μετάλλων μετάπτωσης και μέσα σ' ένα συνθετικό στάδιο (Σχήμα 4.4). Περισσότερες λεπτομέρειες για την συγκεκριμένη μελέτη περιγράφονται εκτενώς στο μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης της Νεφέλης Γκριμπούρας.¹⁸⁷

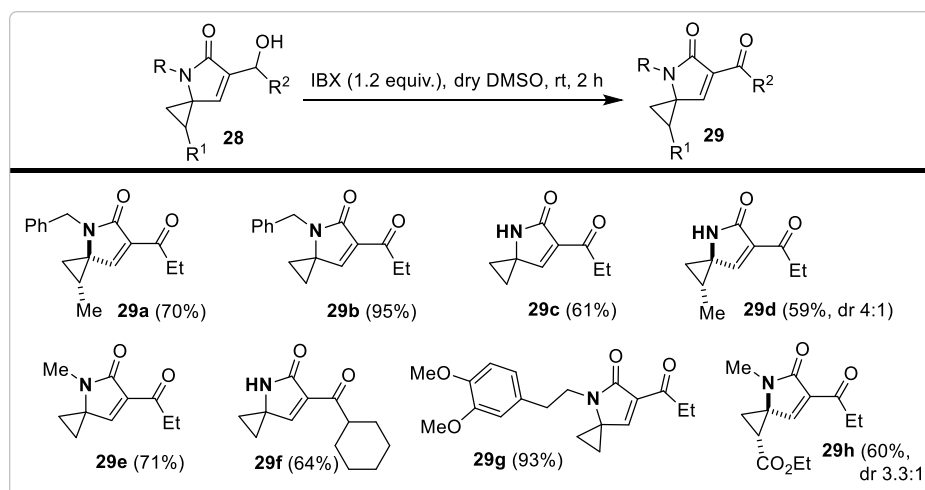


Σχήμα 4.5: Τα πρόδρομα μόρια τύπου **28** που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, συντέθηκαν από την Νεφέλη Γκριμπούρα στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης της.¹⁸⁷

¹⁸⁷ Γκριμπούρα, Ν. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης. Σύνθεση αναλόγων της Κολιμπακτίνης μέσω φωτοκαταλυτικής αντίδρασης κυκλοπροπανίωσης, *Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Κρήτης*, **2023**.

4.3 Αποτελέσματα – Συζήτηση

Για τη σύνθεση των δομικών αναλόγων της κολιμπακτίνης τύπου **29**, πραγματοποιήθηκε μία αντίδραση οξειδωσης και σε ορισμένα παραδείγματα μια 1,4 αντίδραση προσθήκης για την εισαγωγή επιπλέον υποκατάστασης. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η οξείδωση της αλλυλικής αλκοόλης των κυκλοπροπανικών προϊόντων τύπου **28**. Για την επίτευξη αυτής της αντίδρασης, χρησιμοποιήθηκαν τυπικές συνθήκες οξειδωσης, παρουσία του αντιδραστήριου 2-iodoxybenzoic acid, IBX (Σχήμα 4.6). Μετά την οξείδωση, αναμενόταν τα προϊόντα τύπου **29** να είναι σχετικά ασταθή, δεδομένου ότι η δομή τους παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με την κεφαλή της κολιμπακτίνης. Παρ' όλα αυτά, τα προϊόντα απομονώθηκαν επιτυχώς και χρησιμοποιήθηκαν περαιτέρω χωρίς κάποιο χρωματογραφικό καθαρισμό.

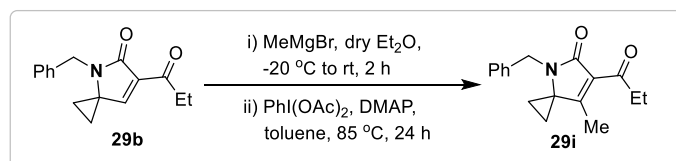


Σχήμα 4.6: Οξείδωση της αλλυλικής αλκοόλης των ενώσεων τύπου **28**, χρησιμοποιώντας IBX.

Το επόμενο βήμα ήταν η εισαγωγή μιας επιπλέον υποκατάστασης στο τμήμα της α,β -ακόρεστης κετόνης μέσω 1,4-αντίδρασης προσθήκης, ακολουθούμενη από επανοξείδωση (**29b** \rightarrow **29i**, Σχήμα 4.7). Για την πραγματοποίηση της 1,4-αντίδρασης προσθήκης δοκιμάστηκαν πολλές και διαφορετικές συνθήκες. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι η χρήση ενός απλού αντιδραστήριου Grignard¹⁸⁸ έδωσε το καλύτερο αποτέλεσμα, αν και με χαμηλή απόδοση (37%) λόγω της μεγάλης ευαισθησίας τόσο του αρχικού υποστρώματος όσο και του

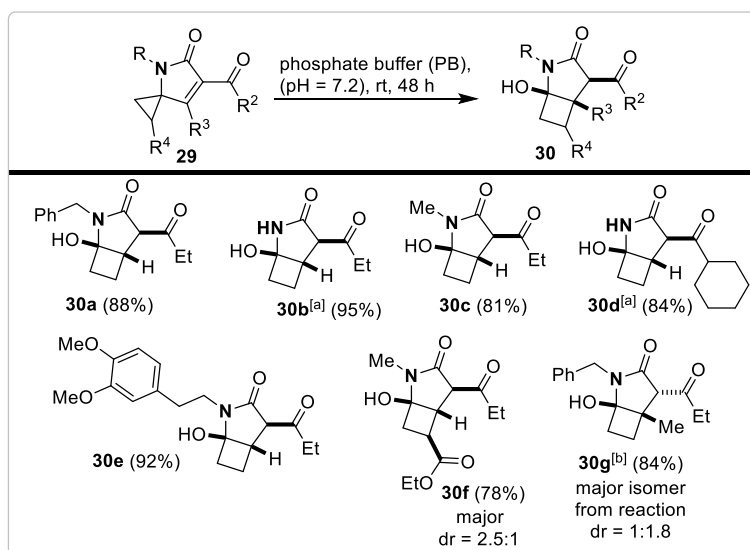
¹⁸⁸ Amoah, E.; Dieter, R. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2870.

προκύπτοντος προϊόντος. Για τους ίδιους λόγους, η επανεισαγωγή της α,β -ακορεστότητας με τη χρήση (διακετοξυ-ωδο)βενζολίου¹⁸⁹ προχώρησε επίσης με χαμηλή απόδοση (41%).



Σχήμα 4.7: Τα τελικά βήματα για την ολοκλήρωση της σύνθεσης του δομικού αναλόγου **29i**.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν τα δομικά ανάλογα τύπου **29** για τη διερεύνηση ορισμένων ζητημάτων που σχετίζονται με τον τρόπο δράσης της κολιμπακτίνης. Κατά τη διάρκεια σύνθεσης των ενώσεων τύπου **29** είχε διαπιστωθεί, πως οι συγκεκριμένες ενώσεις ήταν επιρρεπείς στην 1,2 μετάθεση του κυκλοπροπανικού δεσμού και τελικά την επέκταση του δακτυλίου παρουσία H₂O προς τις αντίστοιχες συμπυκνωμένες κυκλοβουτανικές ενώσεις **30** (Σχήμα 4.8). Αυτή η αντίδραση έχει παρατηρηθεί και στις κολιμπακτίνες υπό φυσιολογικές συνθήκες και θερμοκρασίες.¹⁹⁰



Σχήμα 4.8 Επέκταση δακτυλίου παρουσία H₂O για την μετατροπή των ενώσεων **29** σε συμπυκνωμένα κυκλοβουτανικά προϊόντα **30**. [a] Το ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων αντικαταστάθηκε με απεσταγμένο H₂O για πιο αποτελεσματική απομόνωση του προϊόντος. [b] Χρειάστηκαν 10 ημέρες στους 80 °C σε H₂O για την μετατροπή του **29i** στο **30g**.

¹⁸⁹ Yu, Q.; Yu, J.; Bao, H.; Hu, X.; Ying, D.; Wu, L.; Liu, F.; Jiang, H.; Jinxia, Z.; Zhang, S. *Synthetic Commun.* **2018**, *48*, 1939.

¹⁹⁰ a) Zhou, T.; Hirayama, Y.; Tsunematsu, Y.; Suzuki, N.; Tanaka, S.; Uchiyama, N.; Goda, Y.; Yoshikawa, Y.; Iwashita, Y.; Sato, M.; Miyoshi, N.; Mutoh, M.; Ishikawa, H.; Sugimura, H.; Wakabayashi, K.; Watanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5526. b) Hirayama, Y.; Sato, M.; Watanabe, K. *Biochemistry* **2022**, *61*, 2782.

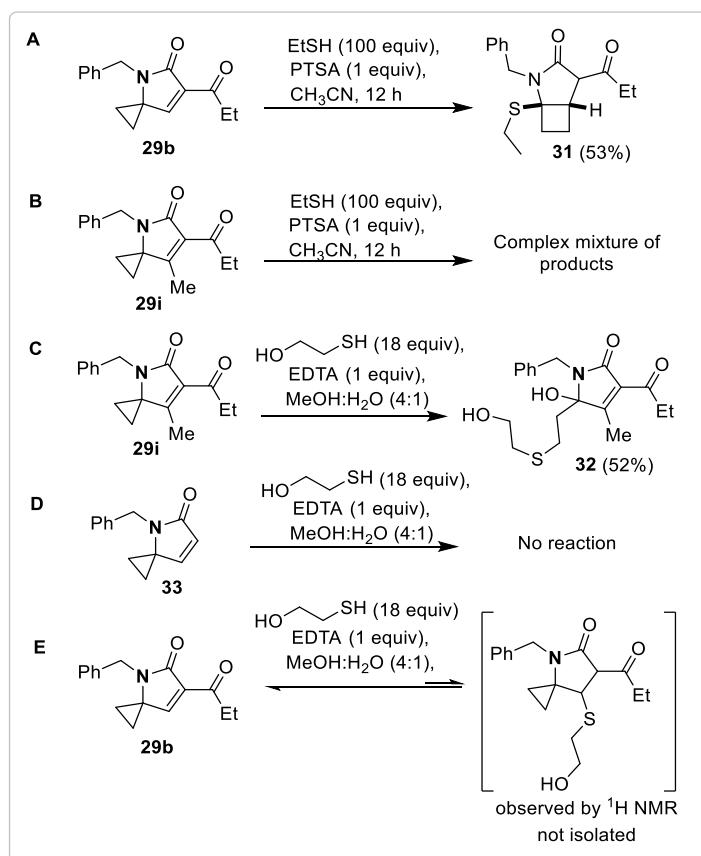
Μετά τη διερεύνηση συνθηκών για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης αντίδρασης στα δομικά ανάλογα της κολιμπακτίνης, παρατηρήθηκε μια ιδιαίτερη δραστηριότητα (Σχήμα 4.8). Η φύση του υποκαταστάτη R δεν επηρέασε την πρόοδο της αντίδρασης και το χρόνο που χρειάστηκε ώστε αυτή να ολοκληρωθεί. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι όταν R = H, τα προϊόντα **30b** και **30d** είναι πολύ πολικά και η απομόνωσή τους με εκχύλιση από το νερό ήταν εξαιρετικά δύσκολη. Ο υποκαταστάτης R³ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο, δεδομένου ότι το **29i** χρειάστηκε 10 ημέρες στους 80 °C για να μετατραπεί πλήρως σε **30g**, ενώ τα υπόλοιπα υποστρώματα είχαν μετατραπεί στα αντίστοιχα επιθυμητά κυκλοβουτανικά προϊόντα εντός 48 ωρών και σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτή η διαφορά δραστηριότητας εξηγείται αναλυτικά παρακάτω. Οι ενώσεις **30a-e** σχηματίστηκαν όλες ως ένα μόνο διαστερεομερές, ενώ τα προϊόντα **30f** και **30g** σχηματίστηκαν ως μίγμα αδιαχώριστων διαστερεομερών με αναλογία 2.5:1 και 1:1.8, αντίστοιχα. Το αποτέλεσμα του σχηματισμού ενός μοναδικού τοποϊσομερούς στην περίπτωση του προϊόντος **30f**, βρίσκεται σε συμφωνία με την προτίμηση της μετάθεσης του πιο πολωμένου κυκλοπροπανικού δεσμού κατά την επέκταση δακτυλίου.

Τα παραπάνω δεδομένα μας κίνησαν την περιέργεια και θελήσαμε να κατανοήσουμε γιατί η κολιμπακτίνη αντιδρά με το DNA μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού. Στην περίπτωση της κολιμπακτίνης, το πυρηνόφιλο που είναι ένα κατάλοιπο της αδενίνης, προσβάλλει απευθείας τον C_α του κυκλοπροπανικού δακτυλίου^{174,182} (Σχήμα 4.3) και όχι τον C_β, όπως συνέβη με την προσθήκη H₂O κατά την αντίδραση επέκτασης δακτυλίου που περιγράφηκε νωρίτερα. Η ερευνητική ομάδα του Herzon¹⁹¹ έχει αναφέρει την προσθήκη προπανοθειόλης σε ένα δομικό ανάλογο της κολιμπακτίνης υπό όξινες συνθήκες, μέσω προσβολής του πυρηνόφιλου στον C_α του κυκλοπροπανικού δακτυλίου. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, προέκυψε η εύλογη απορία αν τα μαλακά πυρηνόφιλα, όπως οιθειόλες ή η βάση του DNA αδενίνη, προτιμούν την προσβολή στον C_α, ενώ τα σκληρά πυρηνόφιλα, όπως το H₂O, προτιμούν την προσβολή στον C_β μέσω επέκτασης δακτυλίου.

Για να διερευνηθεί αυτή η υπόθεση, πραγματοποιήθηκαν πειράματα προσθήκης θειολών σε ορισμένα από τα δομικά ανάλογα της κολιμπακτίνης τύπου **29** (Σχήμα 4.9). Χρησιμοποιώντας τις συνθήκες της ερευνητικής ομάδας του Herzon¹⁹¹ στο υπόστρωμα **29b**, παρατηρήθηκε και σε αυτήν την περίπτωση πυρηνόφιλη προσθήκη μέσω επέκτασης δακτυλίου (**29b** → **31**, Σχήμα 4.9A). Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι η φύση του πυρηνόφιλου δεν είναι ο βασικός παράγοντας που καθορίζει ποια αντίδραση θα

¹⁹¹ Healy, A. R.; Nikolayevskiy, H.; Patel, J. R.; Crawford, J. M.; Herzon, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15563.

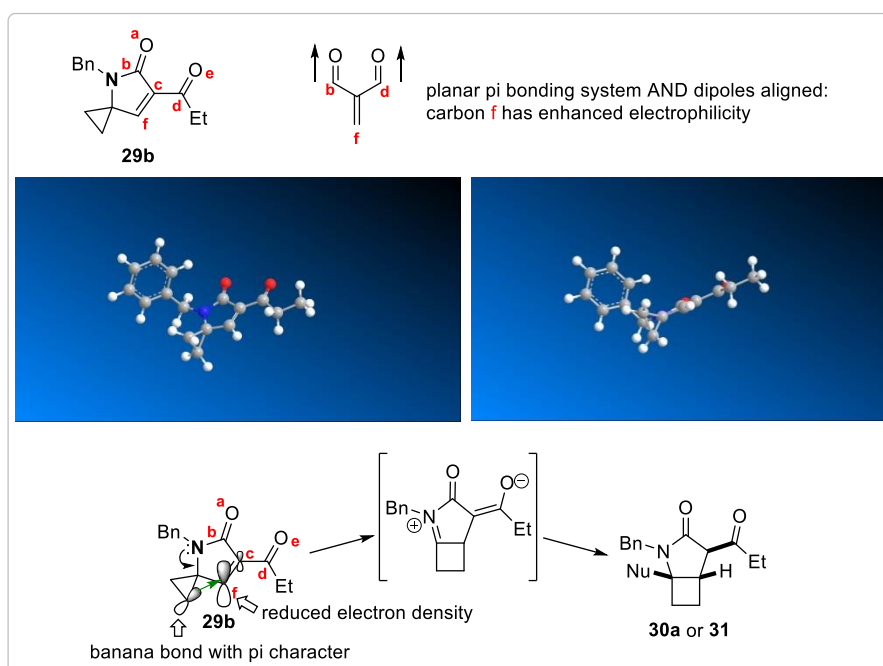
πραγματοποιηθεί κάθε φορά. Για να επιβεβαιωθεί ότι ο καθοριστικός παράγοντας είναι στην πραγματικότητα η υποκατάσταση R³, το υπόστρωμα **29i** υποβλήθηκε στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης (Σχήμα 4.9B). Σε αυτή την περίπτωση ελήφθη ένα μίγμα προϊόντων, που η ταυτοποίησή τους δεν κατέστη δυνατή. Προσαρμόζοντας τις συγκεκριμένες συνθήκες σε αυτές που είχαμε χρησιμοποιήσει επιτυχώς στο παρελθόν,¹⁹² χρησιμοποιήθηκαν 18 ισοδύναμα μερκαπτοαιθανόλης σε μίγμα MeOH:H₂O (4:1), παρουσία της βάσης EDTA. Σε αυτή την περίπτωση, παρατηρήθηκε η προσθήκη του θείου ως πυρηνόφιλο απευθείας στον κυκλοπροπανικό δακτύλιο, ακολουθούμενη από μια οξείδωση της προκύπτουσας 4-πυρρολιν-2-όνης προς το σχηματισμό του τελικού προϊόντος **32** (**29i** → **32**, Σχήμα 4.9C). Παρουσία των ίδιων συνθηκών, δεν παρατηρήθηκε κάποια αντίδραση χρησιμοποιώντας το υπόστρωμα **33** (συντέθηκε από την Νεφέλη Γκριμπούρα στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματός της),¹⁸⁷ το οποίο δεν φέρει δευτέρα καρβονυλομάδα (Σχήμα 4.9D). Τέλος, παρατηρήθηκε μέσω ¹H NMR, η διαμοριακή 1,4 προσθήκη της μερκαπτοαιθανόλης στο υπόστρωμα **29b**, αλλά η απομόνωσή αυτού του προϊόντος δεν κατέστη δυνατή (Σχήμα 4.9E).



Σχήμα 4.9: Προσθήκη θειολών στα δομικά ανάλογα της κολιμπακτίνης.

¹⁹² Geyter, E. D.; Antonatou, E.; Kalaitzakis, D.; Smolen, S.; Iyer, A.; Tack, L.; Vassilikogiannakis, G.; Madder, A. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5246.

Για την πλήρη κατανόηση όλων των παραπάνω αποτελεσμάτων θα έπρεπε να δοθεί μία απάντηση που να εξηγεί τη μεγάλη διαφορά στις συνθήκες αντίδρασης που απαιτούνται για να ληφθούν τα ανάλογα **30a** (48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, ξεκινώντας από το **29b**) και **30g** (240 ώρες στους 80 °C, ξεκινώντας από το **29i**). Η επέκταση κυκλοπροπανικού ή κυκλοβουτανικού δακτυλίου έχει χρησιμοποιηθεί συχνά για την εισαγωγή τεταρτοταγών κέντρων,¹⁹³ επομένως το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι δύσκολο να οφείλεται μόνο στην πρόσθετη στερεοχημική παρεμπόδιση, λόγω της επιπλέον ομάδας μεθυλίου (συγκρίνοντας τα **29b** και **29i**). Σύμφωνα με τα παραπάνω, έγινε η υπόθεση ότι η ασυμφωνία σε αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσε ενδεχομένως να προέρχεται από διαφορές που υπάρχουν στη διαμόρφωση της εκάστοτε ένωσης. Για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης, εξετάστηκαν πάνω από 20 μοριακά μοντέλα των ενώσεων της οικογένεια της κολιμπακτίνης και των δομικών αναλόγων τύπου **29**, μετά από ελαχιστοποίηση ενέργειας (MMFF94). Στην παρακάτω ανάλυση, δίνονται τρία βασικά αντιπροσωπευτικά παραδείγματα (Σχήματα 4.10 - 4.12). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζουν ενδιαφέρον και ίσως μπορούν να εξηγήσουν γιατί πραγματοποιείται διαφορετική αντίδραση κάθε φορά (Σχήματα 4.8 και 4.9) και γιατί υπάρχει διαφορά δραστηριότητας στις αντιδράσεις με το H₂O (Σχήμα 4.8).

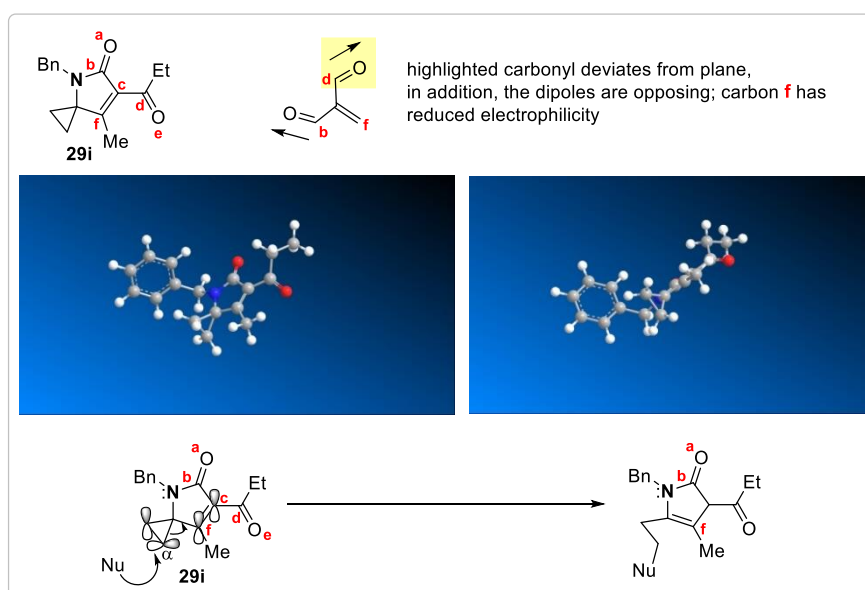


Σχήμα 4.10: Μοριακά μοντέλα ελαχιστοποιημένης ενέργειας (MMFF94) για την ένωση **29b**.

¹⁹³ a) Pitaval, A.; Leboeuf, D.; Ceccon, J.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4580. b) Fei, C.; Lui, J.; Peng, H.; Jiang, D.; Yin, B. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6939. c) Zhu, F. P.; Guo, X.; Zhang, F. M.; Zhang, X. M.; Wang, H.; Tu, Y. Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2076.

Στην περίπτωση του **29b**, το π_i σύστημα βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο και οι διπολικές ροπές είναι ομόρροπες, ενισχύοντας έτσι την ηλεκτροφιλικότητα του C_f (Σχήμα 4.10). Ως συνέπεια, ευνοείται η ταχεία 1,2 μετάθεση του κυκλοπροπανικού δεσμού. Αντίθετα, στο **29i** φαίνεται ότι το π_i σύστημα δεν βρίσκεται σε επίπεδη διαμόρφωση σύμφωνα με τα μοριακά μοντέλα ελαχιστοποιημένης ενέργειας και οι διπολικές ροπές έχουν διαφορετική διεύθυνση, μειώνοντας έτσι την ηλεκτροφιλικότητα του C_f (Σχήμα 4.11). Παρ' όλα αυτά, το εξωκυκλικό καρβονύλιο εξακολουθεί να ενεργοποιεί τον διπλό δεσμό όπως φαίνεται, συγκρίνοντας τις αντιδράσεις των **29i** και **33** με τη μερκαπτοαιθανόλη (Σχήμα 4.9C και D).

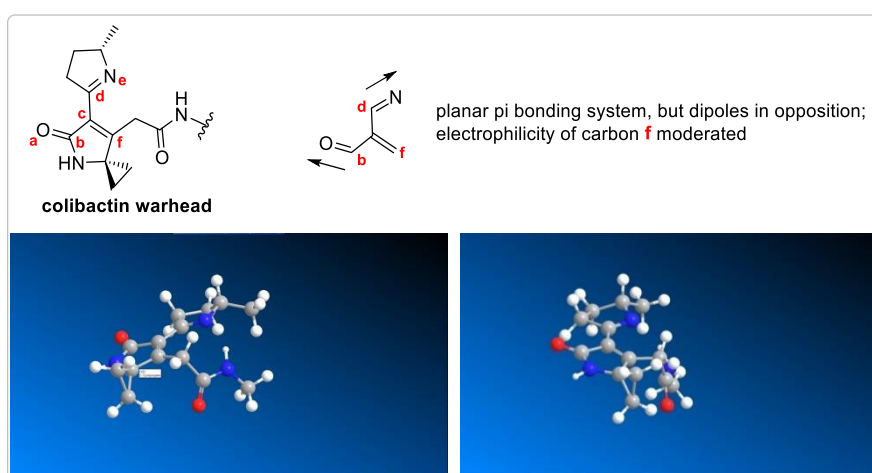
Από την άλλη, η διαμοριακή προσθήκη πυρηνόφιλων είναι γνωστό ότι εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες.¹⁹⁴ Η επιπλέον υποκατάσταση στον C_f προκαλεί στερεοχημική παρεμπόδιση, η οποία δεν επιτρέπει τη διαμοριακή 1,4 προσθήκη ενός πυρηνόφιλου στον C_f. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η πυρηνόφιλη προσθήκη στην κυκλοπροπανική μονάδα να ευνοείται, όπως στην περίπτωση της κολιμπακτίνης και του **29i** (Σχήμα 4.11). Συμπερασματικά, η επιπεδότητα του π_i συστήματος και η ύπαρξη ομόρροπων διπολικών ροπών ενισχύουν την ηλεκτροφιλικότητα του C_f. Ο παράγοντας αυτός φαίνεται να είναι σημαντικός για την πραγματοποίηση της αντίδρασης επέκτασης δακτυλίου με 1,2 μετάθεση του κυκλοπροπανικού δεσμού σε θερμοκρασία δωματίου έναντι της διαμοριακής προσθήκης ενός πυρηνόφιλου είτε σε θέση 1,4 ως προς τις καρβονυλικές ομάδες είτε απευθείας στην κυκλοπροπανική ομάδα.



Σχήμα 4.11: Μοριακά μοντέλα ελαχιστοποιημένης ενέργειας (MMFF94) για την ένωση **29i**.

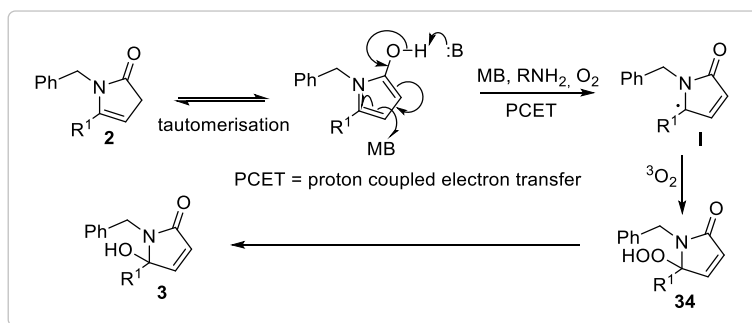
¹⁹⁴ Mayer, R. J.; Allihn, P. W. A.; Hampel, N.; Mayer, P.; Sieber, S. A.; Ofial, A. R. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4850.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, στην περίπτωση της κολιμπακτίνης, ο C_f παρουσιάζει ενδιάμεση ηλεκτροφιλικότητα συγκριτικά με τα **29b** και **29i**, καθώς με βάση το μοριακό μοντέλο ελαχιστοποιημένης ενέργειας (MMFF94) το π_i σύστημα βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο, αλλά οι διπολικές ροπές δεν είναι ομόρροπες (Σχήμα 4.12). Αυτό ερμηνεύει γιατί στην περίπτωση της κολιμπακτίνης μπορεί να πραγματοποιηθεί και αντίδραση επέκτασης δακτυλίου με 1,2 μετάθεση του κυκλοπροπανικού δεσμού αλλά και απευθείας προσβολή ενός πυρηνόφιλου στη μονάδα του κυκλοπροπανικού δακτυλίου.



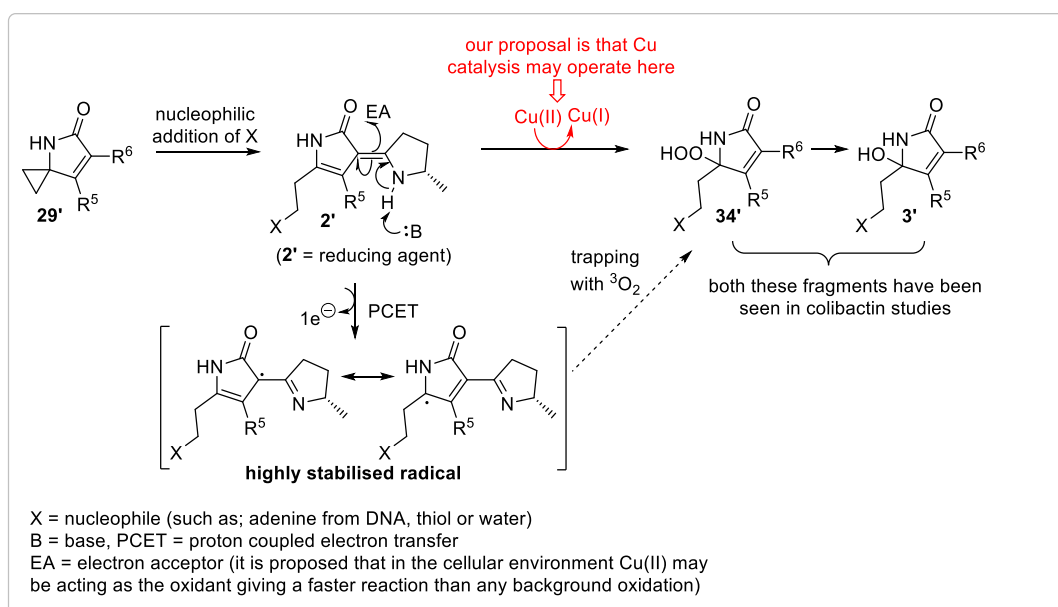
Σχήμα 4.12: Μοριακά μοντέλα ελαχιστοποιημένης ενέργειας (MMFF94) για την κεφαλή της κολιμπακτίνης.

Η ερευνητική μας ομάδα έχει αναπτύξει πολλές συνθετικές μεθοδολογίες που επικεντρώνονται γύρω από την καταλυόμενη οξείδωση των 4-πυρρολιν-2-ονών από το μπλε του μεθυλενίου (Σχήμα 4.13).^{99c} Στις αντιδράσεις αυτές, το μπλε του μεθυλενίου στη βασική του κατάσταση δρα καταλυτικά ως οξειδωτικό (δέκτης ηλεκτρονίων). Ως αποτέλεσμα, σχηματίζεται η εξαιρετικά σταθεροποιημένη ρίζα **I**, η οποία παγιδεύεται από το μοριακό οξυγόνο ³O₂ προς το σχηματισμό του υπεροξειδίου **34**. Στη συνέχεια, αυτό ανάγεται υπό τις συνθήκες της αντίδρασης προς το σχηματισμό του τελικού προϊόντος τύπου **3**. Βασικό ρόλο σε αυτήν την αλληλουχία αντιδράσεων έχει η ταυτομερίωση της ένωσης τύπου **2** και η μεγάλη σταθερότητα της ρίζας **I**. Αυτό υποδηλώνει ότι η ένωση τύπου **2** είναι ένα καλό αναγωγικό μέσο, αφού δίνει ένα ηλεκτρόνιο σχετικά εύκολα.



Σχήμα 4.13: Οξειδωση των 4-πυρρολιν-2-ονών τύπου **2** παρουσία του MB.^{99c}

Η παραπάνω οξειδωση είναι παρόμοια με αυτή που έχει παρατηρηθεί στις μελέτες της κολιμπακτίνης,¹⁷⁴ μετά την προσθήκη του DNA στην κεφαλή της (**2'** → **3'**, Σχήμα 4.14). Οι πιο λεπτομερείς μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί από τις ερευνητικές ομάδες των Balskus^{184a} και Bruner/Crawford.¹⁹⁵ Οι τελευταίοι μελέτησαν την οξειδωση, αλλά μετά εστίασαν στην προσθήκη του H₂O και όχι του DNA. Στις συγκεκριμένες μελέτες, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η οξειδωση των προϊόντων προσθήκης της κολιμπακτίνης απαιτούσε μεγάλους χρόνους αντίδρασης, περισσότερες από 18-48 ώρες. Ωστόσο, το μη οξειδωμένο πρόδρομο μόριο τύπου **2** αναφέρεται ότι απομονώνεται πολύ σπάνια, γεγονός που υποδηλώνει ότι στο κυτταρικό περιβάλλον πραγματοποιείται μια πιο γρήγορη οξειδωση.



Σχήμα 4.14: Η διαδικασία διάνοιξης του κυκλοπροπανικού δακτυλίου ακολουθούμενη από οξειδωση, η οποία παρατηρείται συχνά στη χημεία της κολιμπακτίνης.

¹⁹⁵ Tripathi, P.; Shine, E. E.; Healy, A. R.; Kim, C. S.; Herzon, S. B.; Bruner, S. D.; Crawford, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17719.

Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα των Zhang και Qian¹⁹⁶ ανέφερε ότι ενώσεις της οικογένειας της κολιμπακτίνης προκαλούν τη διάνοιξη της διπλής έλικας του DNA μέσω μιας ιδιαίτερης οξειδωτικής διάσπασης που προκαλείται από το χαλκό. Η κολιμπακτίνη ανήκει στην οικογένεια των σιδηροφόρων (siderphores), όπως η yersiniabactin, που είναι γνωστό ότι χηλικοποιούν τα ιόντα Fe(III)¹⁹⁷ και Cu(II)¹⁹⁸ προκειμένου να τα εισάγουν στο βακτηριακό κύτταρο μέσα από την κυτταρική μεμβράνη. Ο χαλκός είναι ένα σημαντικό θρεπτικό συστατικό για τα βακτήρια *E. coli*, διότι χρησιμοποιούν έναν μεγάλο αριθμό ενζύμων που εξαρτώνται από αυτόν.¹⁹⁸ Η ερευνητική ομάδα των Zhang και Qian πρότεινε ότι και οι ενώσεις της οικογένειας της κολιμπακτίνης χηλικοποιούν τον Cu(II) μέσα στο κύτταρο. Στη συνέχεια, ανέφεραν πως «απαιτείται ένα κατάλληλο αναγωγικό μέσο ή η παρουσία φωτεινής ακτινοβολίας για την αναγωγή του Cu(II) σε Cu(I), που μετέπειτα αντιδρά με O₂ ή H₂O₂ προς το σχηματισμό δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS)».^{196b} Είναι ευρέως γνωστό ότι οι ROS προκαλούν διάσπαση της διπλής έλικας του DNA και ο θάνατος των *E. coli* κυττάρων συχνά αποδίδεται σε αυτόν το μηχανισμό.¹⁹⁹ Πιο συγκεκριμένα, η ερευνητική ομάδα των Zhang και Qian διαπίστωσε ότι η προσθήκη ενός συγκεκριμένου παράγοντα δέσμευσης του χαλκού ή αναστολέων του H₂O₂ περιόρισαν σε σημαντικό βαθμό τη βλάβη του DNA.¹⁹⁶ Αυτή η αναφορά προκάλεσε διαφωνίες σχετικά με το εάν η διάσπαση της διπλής έλικας του DNA με τη μεσολάβηση του χαλκού ήταν σημαντική ή όχι.²⁰⁰ Ο Herzon^{200a} υποστήριξε μια εναλλακτική προσέγγιση κατά την οποία δύο κατάλοιπα αδενίνης αντιδρούν με το διμερές της κολιμπακτίνης (Σχήμα 4.2), το αρχικό προϊόν προσθήκης οξειδώνεται αργά, όπως περιγράφεται λεπτομερώς και από τους Bruner/Crawford¹⁹⁵ και Balskus^{184a} και στη συνέχεια ο κυτταρικός μηχανισμός απομακρύνει το κατεστραμμένο τμήμα του DNA ως μέρος μιας τυπικής διαδικασίας επιδιόρθωσης του DNA (οδός αναιμίας Fanconi κατά τη φάση S²⁰¹).

Βασιζόμενοι στην εμπειρία του εργαστηρίου μας, θα μπορούσαμε να προτείνουμε τουλάχιστον σε μοριακό επίπεδο ένα μηχανισμό, ο οποίος θα μπορούσε να συνδέσει τις βασικές παρατηρήσεις των ομάδων του Herzon και των Zhang/Qian. Ο μηχανισμός που προτείνουμε για τη διάσπαση της διπλής έλικας του DNA που προκαλείται από την παρουσία της κολιμπακτίνης, συνοψίζεται στο Σχήμα 4.15. Σύμφωνα με αυτόν το μηχανισμό, δύο κατάλοιπα της αδενίνης του DNA προστίθενται στο διμερές της κολιμπακτίνης. Η

¹⁹⁶ a) Li, Z. R.; Li, J.; Cai, W.; Lai, J. Y. H.; McKinnie, S. M. K.; Zhang, W. P.; Moore, B. S.; Zhang, W.; Qian, P. Y. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 880. b) Tang, J. W.; Liu, X.; Ye, W.; Li, Z. R.; Qian, P. Y. *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39*, 991.

¹⁹⁷ Martin, P.; Tronnet, S.; Garcie, L.; Oswald, E. *IUBMB Life* **2017**, *69*, 365.

¹⁹⁸ Koh, E. I.; Robinson, A. E.; Bandara, N.; Rogers, B. E.; Henderson, J. P. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13*, 1016.

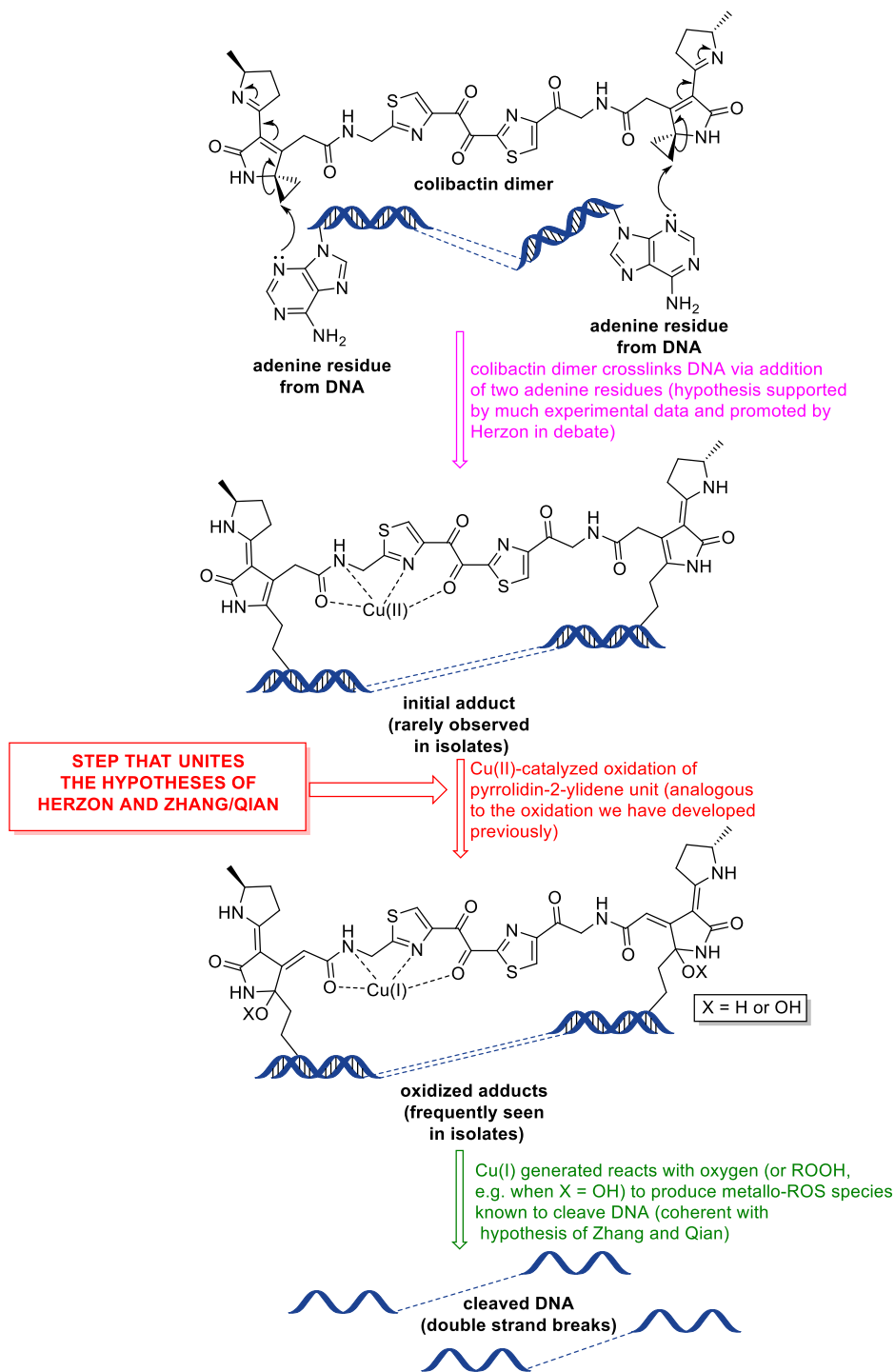
¹⁹⁹ Hong, Y.; Li, L.; Luan, G.; Drlica, K.; Zhao, X. *Nat. Microbiol.* **2017**, *2*, 1667.

²⁰⁰ a) Herzon, S. B. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 1005. b) Zhang, W.; Qian, P. Y. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 1007.

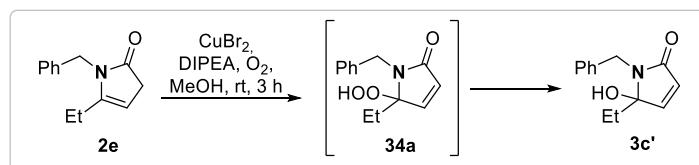
²⁰¹ Clauson, C.; Schärer, O. D.; Niedernhofer, L. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2013**, *5*, a012732.

διασύνδεση της κολιμπακτίνης στο DNA (DNA crosslinking) έχει αναφερθεί από τον Herzon και υποστηρίζεται από αρκετά πειραματικά δεδομένα.^{200a,184b-c} Σύμφωνα με τους Zhang και Qian, οι ενώσεις της οικογένειας της κολιμπακτίνης χηλικοποιούν τον Cu(II), ο οποίος θα μπορούσε να πραγματοποιήσει πολύ γρήγορα την οξειδωση εντός του κυττάρου. Συνεπώς, προτείνουμε ότι ο δεσμευμένος Cu(II) που χηλικοποιείται με την κολιμπακτίνη μπορεί να ευθύνεται για την γρήγορη οξειδωση του αρχικού προϊόντος προσθήκης (**2'** → **3'**, Σχήμα 4.14), που θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί το μη οξειδωμένο αρχικό προϊόν προσθήκης **2'** απομονώνεται πολύ σπάνια.

Χρησιμοποιώντας την ένωση **2e**, αποδείχθηκε ότι πράγματι τα άλατα του Cu(II) διευκολύνουν την οξειδωση (**2e** → **3e'**, Σχήμα 4.16). Στο σύστημα της κολιμπακτίνης, αυτή η οξειδωση μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή του Cu(I), ο οποίος παραμένει χηλικοποιημένος στο προϊόν προσθήκης κολιμπακτίνης-DNA (Σχήμα 4.15). Ο Cu(I) μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει είτε με το μοριακό οξυγόνο ³O₂ είτε με το ενδιάμεσο υπεροξειδίο τύπου **34a** προς την παραγωγή μεταλλο-ROS, που οδηγούν στη διάσπαση της διπλής έλικας του DNA, όπως ακριβώς υποστήριξαν οι Zhang και Qian. Ο ισχυρισμός μας ενώνει τις δύο διαφορετικές υπάρχουσες υποθέσεις και ίσως μπορεί να εξηγήσει αρκετές βασικές παρατηρήσεις που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι τώρα. Τα παραπάνω συμπεράσματα είναι λογικά από χημική άποψη (σε μοριακό επίπεδο), ωστόσο στα βιολογικά συστήματα πραγματοποιούνται πολλές διεργασίες και αυτή τη στιγμή δεν είναι δυνατόν να πούμε με βεβαιότητα πόσο σημαντικός μπορεί να είναι αυτός ο προτεινόμενος μηχανισμός σε κυτταρικό επίπεδο. Κάτι τέτοιο απαιτεί περαιτέρω βιολογικές έρευνες.



Σχήμα 4.15: Η υπόθεση για το πώς μπορεί να συνδέεται το DNA με την κολιμπακτίνη και πως η χηλικοποίησή της με τον Cu(II) μπορεί να δράσει συνεργικά για την πρόκληση της διάνοιξης της διπλής έλικας του DNA.



Σχήμα 4.16: Οξείδωση από Cu(II) της 4-πυρρολιν-2-όνης **2e** προς την α,β-ακόρεστη λακτάμη **3c'**.

4.4 Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό, συντέθηκαν δομικά ανάλογα της κεφαλής της κολιμπακτίνης. Μερικές από αυτές τις ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν για να δώσουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους μετασχηματισμούς που έχουν παρατηρηθεί στη χημεία της συγκεκριμένης γενοτοξίνης. Αρχικά, διερευνήθηκε από τι καθορίζεται ο τρόπος με τον οποίο προστίθενται τα πυρηνόφιλα στην κεφαλή της κολιμπακτίνης. Έπειτα, αναφέρθηκαν τα χαρακτηριστικά που ευνοούν την πυρηνόφιλη προσθήκη στη μονάδα του κυκλοπροπανικού δακτυλίου και αυτά που ευνοούν την επέκταση δακτυλίου με 1,2 μετάθεση του κυκλοπροπανικού δεσμού. Τέλος, προτάθηκε ότι ο Cu(II) μπορεί να ευθύνεται για την σημαντική οξειδωση του προϊόντος προσθήκης κολιμπακτίνης-DNA.

Η παρούσα εργασία δείχνει την εξαιρετική σημασία που έχει η θεωρητική χημεία σε μοριακό επίπεδο σε συνδυασμό με τη συνθετική χημεία για την αποσαφήνιση πολύπλοκων βιολογικών μηχανισμών. Ιδιαίτερα στην περίπτωση ασταθών βιολογικών ενώσεων που είναι δύσκολο να απομονωθούν ώστε να μελετηθούν, η σύνθεση δομικών αναλόγων μπορεί να είναι η λύση για την κατανόηση των βιολογικών μονοπατιών.

Κεφάλαιο 5: Πειραματικό Μέρος

5.1 Γενικές τεχνικές

Τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν στην υψηλότερη εμπορικά διαθέσιμη καθαρότητα και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω κατεργασία ή καθαρισμό. Οι φωτοκαταλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν όλοι εμπορικώς διαθέσιμοι. Όλες οι ευαίσθητες στην υγρασία και στον αέρα αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα Ar. Το THF και ο Et₂O αφού προξηράνθηκαν σε Na, αποστάχθηκαν από Na παρουσία βενζοφαινόνης, υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Η EtOH αφού προξηράνθηκε με MS 4Å, αποστάχθηκε υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Το CH₃CN αφού προξηράνθηκε με διέλευση από στήλη SiO₂, αποστάχθηκε υπό αδρανή ατμόσφαιρα. Το DCM ξηράνθηκε με διέλευση από στήλη SiO₂ και διατηρήθηκε σε MS 4Å. Η εξέλιξη των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) με χρήση πλακιδίων silica gel (60 F254) και για την οπτική τους παρατήρηση χρησιμοποιήθηκε λυχνία UV φωτός. Για την εμφάνιση των πλακιδίων TLC ακολουθήθηκε η διαδικασία εμβάπτισης σε όξινο διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (phosphomolybdic acid)/θειικού δημητρίου (cerium (IV) sulfate) ή διάλυμα KMnO₄ συνοδευόμενη από θέρμανση. Η τυπική σύσταση του πρώτου μίγματος είναι H₂O (94 mL), πυκνό θειικό οξύ (6 mL), Ce(SO₄)₂·(H₂O)_n (1.0 g) και phosphomolybdic acid (1.5 g). Για το δεύτερο μίγμα η σύσταση είναι KMnO₄ (1.5 g), Na₂CO₃ (10 g), 10% NaOH (1.25 mL), H₂O (200 mL). Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης με χρήση SiO₂ ως πληρωτικού υλικού (silica gel 60, particle size 0.040-0.063 mm) και του καθορισμένου διαλύτη έκλουσης.

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανα Bruker Avance III-500 (¹H, ¹³C, NOE, COSY, HMBC, HSQC) και Bruker Avance-300 (¹H, ¹³C) τα οποία βαθμονομήθηκαν με χρήση καταλοίπου μη δευτεριωμένου διαλύτη ως εσωτερικό πρότυπο (7.26 ppm για ¹H NMR και 77.00 για ¹³C NMR σε CDCl₃). Οι ακόλουθες συντομογραφίες χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν τις πολλαπλότητες των κορυφών: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), multiplet (m), broad (br), doublet of doublets (dd), doublet of triplets (dt), doublet of quartets (dq), triplet of doublets (td), tt (triplet of triplets), quartet of doublets (qd) and quartet of triplets (qt).

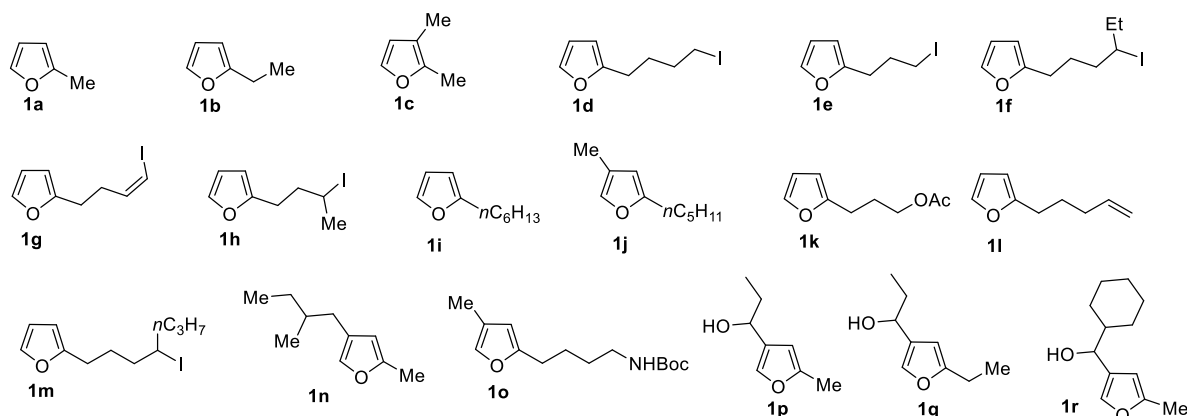
Τα φάσματα υψηλής ανάλυσης φασματομετρίας μάζας (HR-MS) ελήφθησαν σε φασματόμετρα μάζας (LTQ Orbitrap XL και Q-Exactive Plus Orbitrap MS), τα οποία έφεραν

ανιχνευτή Orbitrap με χρήση μεθόδου ιονισμού από Ηλεκτρικό Πεδίο με Ψεκασμό (ESI). Τα πειράματα ακτινοβολήσης (φωτοξειδώσεις) πραγματοποιήθηκαν με λυχνία xenon variac eimac cermax 300 W.

Τα πειράματα της κυκλικής βολταμετρίας και βολταμετρίας τετραγωνικού κύματος πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιώντας ένα ποτενσιοστάτη AutoLab PGSTAT20. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε προσφάτως απεσταγμένο και απαερωμένο ακετονιτρίλιο (με N₂) υπό τη παρουσία 0.1 M tetrabutylammonium hexafluorophosphate (Bu₄NPF₆) ως υποστηρικτικός ηλεκτρολύτης, σε ρυθμό σάρωσης 100 mV s⁻¹. Άζωτο διαπερνούσε το δείγμα ανάμεσα στις μετρήσεις για να αποφευχθεί η επιβλαβής επίδραση της αναγωγής του οξυγόνου. Χρησιμοποιήθηκε μία διάταξη με κελί τριών ηλεκτροδίων με ηλεκτρόδιο εργασίας υαλώδους άνθρακα, ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς Ag/AgCl (3 M NaCl), και ένα σύρμα πλατίνας ως βοηθητικό ηλεκτρόδιο. Σε όλες τις μετρήσεις το οξειδοαναγωγικό ζεύγος ferrocene/ferrocenium έδωσε δυναμικό στα 0.45 V ως προς το Ag/AgCl υπό τις συνθήκες που αναφέρονται παραπάνω.

Για τις γραφικές παραστάσεις Stern-Volmer τα φάσματα εκπομπής λήφθηκαν σε διάλυμα σε φασματοφωτόμετρο φθορισμού JASCO FP-6500 εξοπλισμένο με έναν ευαίσθητο στο κόκκινο φωτοπολλαπλασιαστή WRE-343 (εύρος μήκους κύματος: 200-850 nm). Όλα τα διαλύματα της εωσίνης διεγέρθηκαν στα 400 nm και το σήμα της εκπομπής συλλέχθηκε στα 555 nm.

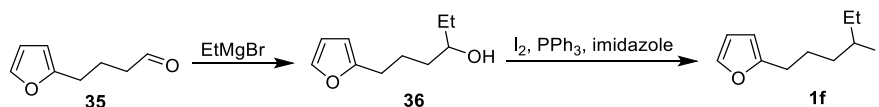
Φουρανικά υποστρώματα



Οι ενώσεις **1a**, **1b**, **1c** είναι εμπορικά διαθέσιμες. Οι ακόλουθες ενώσεις συντέθηκαν βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας: **1d**,²⁰² **1e**,²⁰³ **1i**,²⁰⁴ **1j**,²⁰⁵ **1k**,²⁰⁶ **1l**,²⁰³ **1m**,²⁰⁷ **1n**, **1o**,²⁰⁸ **1p**,²⁰⁹ **1q**²⁰⁹ και **1r**.¹⁸⁷

5.2 Πειραματικό μέρος κεφαλαίου 2

Σύνθεση των ιωδιδίων **1f**, **1g** και **1h**



6-(furan-2-yl)hexan-3-ol (**36**)

Σε διάλυμα της αλδεΐδης **35**⁸⁰ (138 mg, 1 mmol) σε άνυδρο Et₂O (1 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού, ένα διάλυμα EtMgBr (400 μL, 3 M σε Et₂O, 1.2 mmol) προστέθηκε σταγόδη. Το διάλυμα αναδεύτηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, στο διάλυμα προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (5 mL). Το μίγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με Et₂O (5 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄, διηθήθηκε και

²⁰² Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Bardaji, N.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 10119.

²⁰³ Kalaitzakis, D.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Chem. Commun.* **2014**, *20*, 400.

²⁰⁴ Ioannou, G. I.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3304.

²⁰⁵ Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Alexopoulou, I.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8868.

²⁰⁶ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Alexopoulou, I.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13201.

²⁰⁷ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4605.

²⁰⁸ Kalaitzakis, D.; Daskalakis, K.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5467.

²⁰⁹ Sofiadis, M.; Sarris, J.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4523.

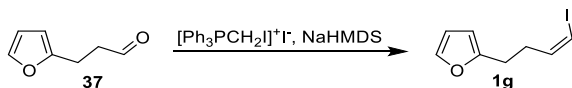
συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) ώστε να απομονωθεί η αλκοόλη **36** ως ένα άχρωμο έλαιο. Απόδοση 81% (136 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.65 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.56-1.39 (m, 4H), 1.36 (brs, 1H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.1, 140.7, 110.0, 104.7, 72.9, 36.2, 30.1, 27.9, 24.1, 9.8 ppm.

2-(4-iodohexyl)furan (**1f**)

Σε άνυδρο DCM (1 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού προστέθηκαν το μιδαζόλιο (109 mg, 1.6 mmol), η PPh_3 (336 mg, 1.28 mmol) και το I_2 (325 mg, 1.28 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C και προστέθηκε το διάλυμα της αλκοόλης **36** (136 mg, 0.81 mmol) σε άνυδρο DCM (0.5 mL). Το διάλυμα αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 45 λεπτά. Όταν ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) προστέθηκε και το μίγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 30 λεπτά. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) ώστε να απομονωθεί το ιωδίδιο **1f** ως ένα ελαφρώς κίτρινο έλαιο. Απόδοση 91% (205 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J_1=3.1$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 6H), 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.5, 140.9, 110.1, 105.0, 41.5, 39.5, 33.7, 28.0, 27.1, 14.0 ppm.



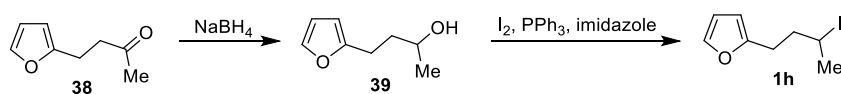
(Z)-2-(4-iodobut-3-en-1-yl)furan (**1g**)

Το iodomethyltriphenylphosphonium iodide²¹⁰ (1 g, 1.89 mmol) διαλύθηκε σε THF (18 mL) και το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C. Ένα διάλυμα του sodium bis-(trimethylsilyl) amide (1.8 mL, 1 M σε άνυδρο THF, 1.8 mmol) προστέθηκε στο διάλυμα στάγδην. Μετά από ανάδευση

²¹⁰ Goundry, W. R. F.; Baldwin, J. E.; Lee, V. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1719.

5 λεπτών στην ίδια θερμοκρασία, το διάλυμα ψύχθηκε στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ και αναδεύτηκε για επιπλέον 15 λεπτά. Στην ίδια θερμοκρασία ένα διάλυμα της αλδεΐδης **37**⁸⁰ (146 mg, 1.18 mmol) σε άνυδρο THF (5 mL) προστέθηκε στάγδην. Το διάλυμα αναδεύτηκε στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ για 30 λεπτά. Όταν ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα της αντίδρασης αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Στο προκύπτον μίγμα προστέθηκε εξάνιο (30 mL). Το μίγμα διηθήθηκε και εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (30 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (30 mL). Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας), ώστε να απομονωθεί το ιωδίδιο **1g** ως ένα ελαφρώς κίτρινο έλαιο. Απόδοση 91% (263 mg). Η Z-γεωμετρία ανατέθηκε από την σύζευξη της σταθεράς J για τα βινυλικά πρωτόνια ($J=7.4\text{ Hz}$).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.29 (dd, $J_1=3.0\text{ Hz}$, $J_2=1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 6.21 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.03 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 2.77 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.49 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 154.7, 141.1, 139.9, 110.1, 105.3, 83.3, 33.2, 26.3 ppm.



2-(3-iodobutyl)furan (**1h**)

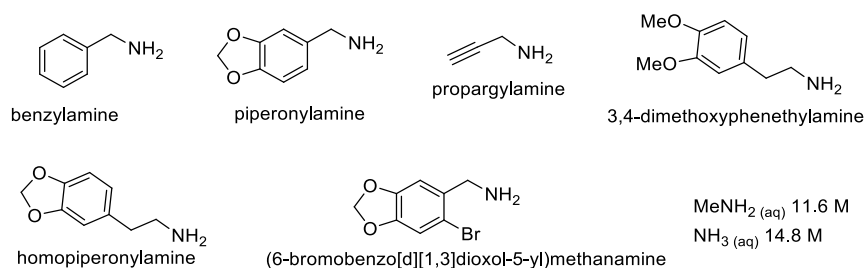
Το NaBH_4 (61.5 mg, 1.625 mmol) διαλύθηκε σε άνυδρη MeOH (5 mL). Το διάλυμα ψύχθηκε στους $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ και σε αυτό προστέθηκε στάγδην ένα διάλυμα της κετόνης **38**²¹¹ (690 mg, 5 mmol) σε άνυδρη MeOH (1 mL). Ακολούθησε ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 30 λεπτά. Όταν ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, στο διάλυμα της αντίδρασης προστέθηκε στάγδην κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (2 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Προστέθηκε νερό (5 mL) και EtOAc ($2 \times 8\text{ mL}$) για την εκχύλιση του προκύπτοντος μίγματος της αντίδρασης. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO_4 , διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το επόμενο στάδιο πραγματοποιήθηκε χωρίς τον περαιτέρω καθαρισμό της παραγόμενης αλκοόλης **39**. Σε άνυδρο DCM (5 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού προστέθηκαν το ιμιδαζόλιο (681 mg, 10 mmol), η PPh_3 (2.1 g, 8 mmol) και το I_2 (2.03 g, 8 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

²¹¹ Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2374.

Έπειτα, το διάλυμα ψύχθηκε στους 0 °C και ένα διάλυμα της αλκοόλης **39** σε άνυδρο DCM (1.5 mL) προστέθηκε. Το διάλυμα αναδεύτηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (10 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά επιπλέον. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας), ώστε να απομονωθεί το αντίστοιχο ιωδίδιο **1h** ως ένα ελαφρώς κίτρινο έλαιο. Απόδοση 72% (900 mg).

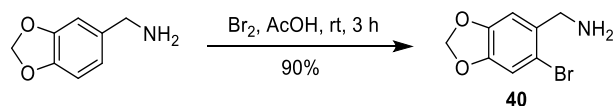
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=0.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J*₁=3.1 Hz, *J*₂=0.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.94 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.2, 141.1, 110.1, 105.5, 40.9, 28.9, 28.8, 28.3 ppm.

Οι αμίνες που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο κεφάλαιο



Οι αμίνες: βενζυλαμίνη, πιπερονυλαμίνη, προπαργυλαμίνη, 3,4-διμεθόξυ-φαινηθυλαμίνη, ομοπιπερονυλαμίνη, όπως και τα υδατικά διαλύματα της μεθυλαμίνης και της αμμωνίας είναι εμπορικά διαθέσιμα.

Σύνθεση του (6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methanamine (**40**)

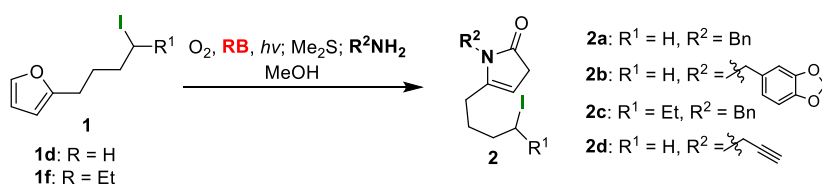


Σε διάλυμα Br₂ (2.47 mL, 48.2 mmol) σε AcOH (25 mL) προστέθηκε πιπερονυλαμίνη (3 mL, 24.1 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Πραγματοποιήθηκε ανάδευση για 3 ώρες. Όταν ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, ακολούθησε προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na₂S₂O₃ (10 mL) και υδατικού διαλύματος NaOH (20 mL, 8 M). Πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με CH₂Cl₂ (3× 10 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν

40 καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, CH₂Cl₂ : MeOH : NH_{3(aq)} (14.8 M) = 100:0:1 → 100:10:1), ώστε να απομονωθεί ως ένα κίτρινο έλαιο. Απόδοση 90% (4.97 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.46 (brs, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 147.5, 147.2, 135.6, 113.5, 112.8, 109.1, 101.6, 46.8 ppm.

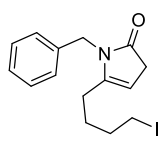
Γενική διαδικασία παρασκευής των 4-πυρρολιδιν-2-ονών τύπου **2** από φουράνια



Τα 2-υποκατεστημένα φουράνια τύπου **1** (0.5 mmol, 125 mg για το **1d** και 139 mg για το **1f**) διαλύονται σε MeOH (10 mL, 50 mM), που περιέχει καταλυτικές ποσότητες (10⁻⁴ M) rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή. Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο. Έπειτα αέριο οξυγόνο εισέρχεται με ομαλή ροή, ενώ το διάλυμα φωτοβολείται για 3 λεπτά με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Εν συνεχεία, τα διαλύματα επανέρχονται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται Me₂S (150 μL, 2 mmol). Με την ολοκλήρωση της αναγωγής (45 λεπτά), προστίθεται η αντίστοιχη αμίνη (0.5 mmol, 54.6 μL βενζυλαμίνης προς **2a** ή **2c**, 62.3 μL πιπερονυλαμίνης προς **2b** και 32 μL προπαργυλαμίνης προς **2d**) και το διάλυμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (40 λεπτά), το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξουδετερωμένη με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 3:1) ώστε να απομονωθούν οι αντίστοιχες 4-πυρρολιδιν-2-όνες τύπου **2**. Οι ενώσεις του τύπου **2** χρησιμοποιήθηκαν απευθείας μετά την σύνθεσή τους. Πανομοιότυπα αποτελέσματα είχαμε και με την χρήση του [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ ως φωτοευαισθητοποιητή αντί για rose Bengal.

Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης του 1.0 mmol και τα αποτελέσματα ήταν πανομοιότυπα.

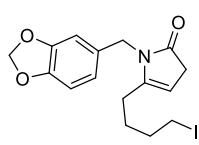
1-benzyl-5-(4-iodobutyl)-1H-pyrrol-2(3H)-one (2a)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, αποδίδοντας την ένωση **2a** ως πορτοκαλί έλαιο. Απόδοση 75% (133 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.28 (m, 3H), 7.17 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (quint, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.57 (quint, $J=7.5$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.2, 144.7, 137.5, 128.7 (2C), 127.3, 126.6 (2C), 98.7, 43.2, 36.7, 32.5, 26.9, 26.0, 6.1 ppm.

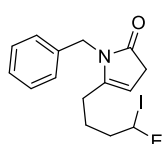
1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-(4-iodobutyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2b)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, αποδίδοντας την ένωση **2b** ως πορτοκαλί έλαιο. Απόδοση 72% (143.6 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.12 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (quint, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.58 (quint, $J=7.6$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.1, 148.0, 146.8, 144.6, 131.4, 119.8, 108.2, 107.3, 101.0, 98.7, 43.0, 36.7, 32.5, 27.0, 26.0, 6.0 ppm.

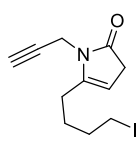
1-benzyl-5-(4-iodohexyl)-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2c)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, αποδίδοντας την ένωση **2c** ως πορτοκαλί έλαιο. Απόδοση 70% (134 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.72 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.85-1.51 (m, 6H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.2, 144.8, 137.5, 128.6 (2C), 127.2, 126.6 (2C), 98.6, 43.2, 41.1, 39.3, 36.7, 33.6, 26.3, 26.2, 14.0 ppm.

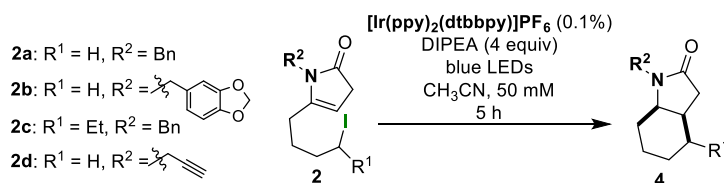
5-(4-iodobutyl)-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2d)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, αποδίδοντας την ένωση **2d** ως πορτοκαλί έλαιο. Απόδοση 69% (104.5 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.98 (m, 1H), 4.24 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.20 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 1.92 (quint, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.72 (quint, $J=7.6$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 177.2, 143.8, 98.9, 78.6, 71.5, 36.5, 32.6, 28.9, 27.0, 25.8, 6.0 ppm.

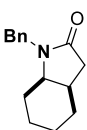
Γενική πειραματική διαδικασία για τον φωτοκαταλυτικό μετασχηματισμό των β,γ-ακόρεστων λακταμών τύπου **2** προς τις δικυκλικές ενώσεις τύπου **4**



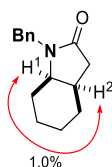
Σε διάλυμα των β,γ-ακόρεστων λακταμών τύπου **2** (0.2 mmol, 71 mg για το **2a**, 80 mg για το **2b**, 76.6 mg για το **2c** και 60.6 mg για την **2d**) σε άνυδρο CH_3CN (4 mL), σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται μικρή ποσότητα DIPEA (8.7 μL , 0.05 mmol) ακολουθούμενη από την προσθήκη του φωτοκαταλύτη $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ (0.18 mg, 0.0002 mmol). Το διάλυμα απαερώνεται υπό ατμόσφαιρα αργού για 10 min. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται μία επιπλέον ποσότητα DIPEA (130 μL , 0.75 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) για 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από το φάσμα ^1H -NMR, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα τύπου **4** καθαρίζονται με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 6:1 \rightarrow 3:1 για όλα τα προϊόντα). Το προϊόν **4c** είναι μίγμα διαστερεομερών με αναλογία 3.6/1, η οποία προσδιορίστηκε με φασματοσκοπία ^1H -NMR στο μίγμα της αντίδρασης. Η αναλογία αυτή αυξήθηκε σε 6/1 μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό. Τα υπόλοιπα προϊόντα τύπου **4** έδωσαν μόνο ένα διαστερεομερές. Όλα τα προϊόντα τύπου **4** απομονώθηκαν σαν ελαφρώς κίτρινα έλαια. Αποδόσεις: για το **4a** = 68% (31 mg), για το **4b** = 65% (35.5 mg), για το **4c** = 54% (27.7 mg) και για το **4d** = 40% (14.2 mg).

Αυτή η διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης του 1.0 mmol για την λακτάμη **2a** και τα αποτελέσματα ήταν παναμοιότυπα.

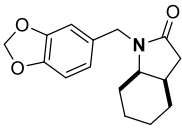
1-benzyloctahydro-2H-indol-2-one (4a)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.95 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, $J_3=0.7$ Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 175.6, 137.1, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.3, 56.0, 43.8, 37.0, 32.4, 27.2, 26.7, 22.4, 21.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$: 230.1539 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 230.1538.

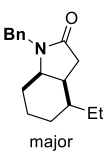
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



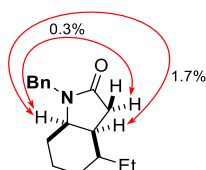
1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)octahydro-2H-indol-2-one (4b)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.73-6.67 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 4.83 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 147.9, 146.8, 130.9, 121.2, 108.4, 108.1, 101.0, 55.9, 43.6, 37.0, 32.3, 27.2, 26.7, 22.3, 21.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 274.1438 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 274.1437.

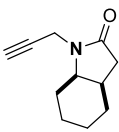
1-benzyl-4-ethyloctahydro-2H-indol-2-one (4c)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 4.95 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.50 (q, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.44 (m, 3H), 1.10 (m, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 176.2, 136.9, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.3, 56.1, 43.7, 38.6, 37.9, 37.6, 28.1, 27.1, 26.0, 19.4, 11.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$: 258.1852 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 258.1851.

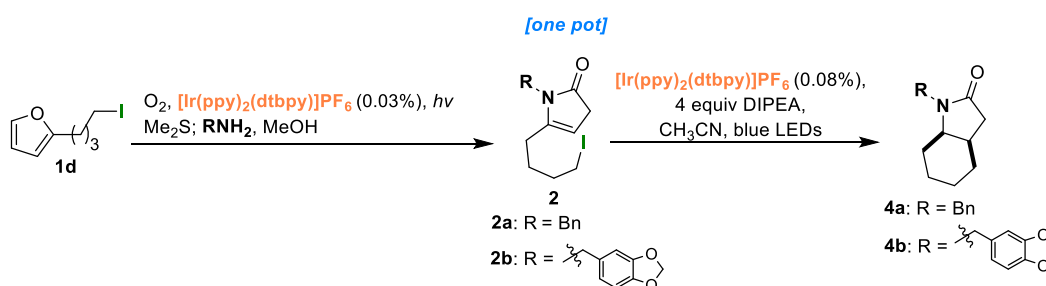
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



1-(prop-2-yn-1-yl)octahydro-2H-indol-2-one (**4d**)

 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.49 (dd, *J*₁=17.6 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 3.71 (q, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J*₁=17.6 Hz, *J*₂=2.5 Hz, *J*₃=0.6 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.16 (t, *J*=2.5 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J*₁=15.1 Hz, *J*₂=3.8 Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.37 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 78.0, 71.5, 56.1, 37.4, 32.1, 29.5, 27.5, 26.5, 22.7, 21.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₁H₁₆NO: 178.1226 [M+H]⁺; found 178.1223.

Γενική πειραματική διαδικασία για την one pot σύνθεση των ενώσεων τύπου 4 από φουράνια

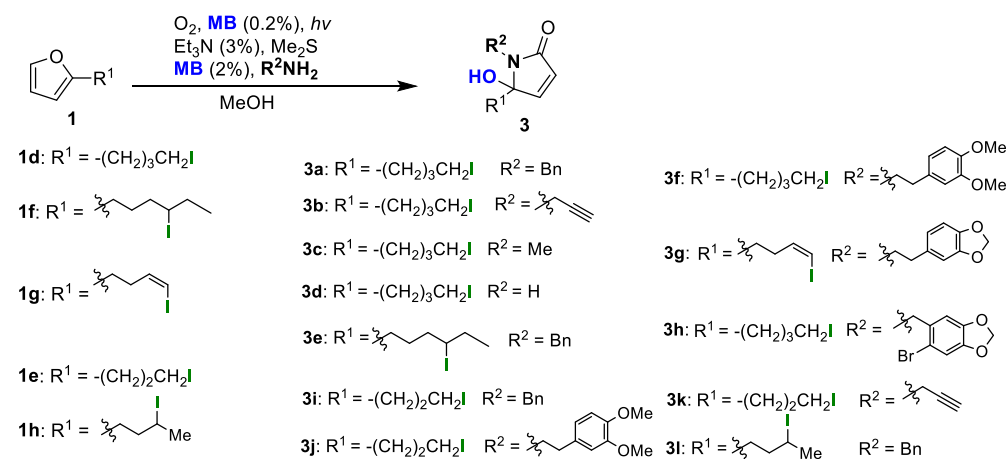


Το φουράνιο **1d** (100 mg, 0.4 mmol) διαλύθηκε σε MeOH (8 mL, 50 mM), που περιέχει καταλυτικές ποσότητες [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (0.11 mg, 0.00012 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με παγόλουτρο. Έπειτα αέριο οξυγόνο εισέρχεται με ομαλή ροή, ενώ το διάλυμα φωτοβολείται για 9 λεπτά με λάμπα xenon Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και με φάσμα ¹H-NMR, όπου παρατηρείται ο σχηματισμός του φωτοξειδωμένου προϊόντος (υδροϋπεροξειδίου) προερχόμενο από το αρχικό φουράνιο **1d**. Εν συνεχεία, το διάλυμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται Me₂S (118 μL, 1.6 mmol). Μετά την ολοκλήρωση της αναγωγής (45 λεπτά), προστίθεται η αντίστοιχη αμίνη (0.4 mmol, 43.7 μL βενζυλαμίνης προς **2a** ή 49.8 μL πιπερονυλαμίνης προς **2b**) και το διάλυμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (σχηματισμός της ένωσης **2**), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ¹H-NMR (40 λεπτά), το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύθηκε σε άνυδρο CH₃CN (8 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται μικρή ποσότητα DIPEA (17.4 μL, 0.1 mmol) ακολουθούμενη από την προσθήκη του φωτοκαταλύτη Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆ (0.29 mg, 0.00032 mmol). Το διάλυμα απαερώνεται με ομαλή ροή αργού για 10 λεπτά στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται μία επιπλέον ποσότητα DIPEA (270 μL, 1.55 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED

light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από το φάσμα ¹H-NMR, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν τύπου **4** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 6:1 → 3:1). Αποδόσεις: για το **4a** = 42% (36.6 mg) και για το **4b** = 40% (43.7 mg).

Όταν η ίδια πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης του 1.0 mmol για το φουράνιο **1d**, τα αποτελέσματα ήταν παναμοιότυπα.

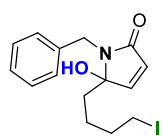
Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των ακόρεστων λακταμών τύπου **3** από φουράνια



Τα 2-υποκατεστημένα φουράνια τύπου **1** (0.5 mmol, 125 mg για το **1d**, 139 mg για το **1f**, 124 mg για το **1g**, 118 mg για το **1e** και 125 mg για το **1h**) διαλύθηκαν σε μεθανόλη (10 mL, 50 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες μπλε του μεθυλενίου ως φωτοευαίσθητοποιητή (0.3 mg, 0.001 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Το οξυγόνο διοχετευόταν ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (3 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Et₃N (4.2 μL, 0.03 mmol) ακολουθούμενη από Me₂S (150 μL, 2 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (40 λεπτά), προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα μπλε του μεθυλενίου (3.2 mg, 0.01 mmol) ακολουθούμενη από την αντίστοιχη αμίνη [(0.5 mmol, 54.6 μL βενζυλαμίνης προς **3a**, **3e**, **3i** και **3l**, 32 μL προπαργυλαμίνης προς **3b** και **3k**, 84.4 μL 3,4-διμεθόξυ-φαινηθυλαμίνης προς **3f** και **3j**, 82.6 mg ομοπιπερονυλανίνης προς **3g**, 114.5 mg (6-βρωμοβενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλ)μεθαναμίνης προς **3h**) ή (0.75 mmol, 64.6 μL από το 11.6 M υδατικό διάλυμα

μεθυλαμίνης προς **3c**, 50.7 μL από το 14.8 M υδατικό διάλυμα αμμωνίας προς **3d**] και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 3 ώρες (μόνο στην περίπτωση της λακτάμης **3k** η αντίδραση αναδεύτηκε για 12 ώρες). Το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας) ώστε να απομονωθούν οι αντίστοιχες ακόρεστες λακτάμες τύπου **3**. Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης του 1.0 mmol για το αρχικό φουράνιο για την σύνθεση των προϊόντων **3a** και **3i** και τα αποτελέσματα ήταν πανομοιότυπα.

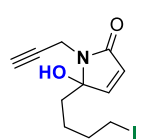
1-benzyl-5-hydroxy-5-(4-iodobutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3a**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 \rightarrow 2:1) αποδίδοντας την ένωση **3a** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 72% (133.6 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.36 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 3.57 (brs, 1H), 2.86 (m, 2H), 1.77 (ddd, $J_1=13.8$ Hz, $J_2=12.3$ Hz, $J_3=5.2$ Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J_1=13.8$ Hz, $J_2=12.1$ Hz, $J_3=4.1$ Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 0.75 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 169.9, 149.2, 138.0, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 126.9, 92.8, 41.6, 34.3, 32.8, 24.4, 5.8 ppm.

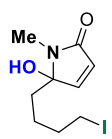
5-hydroxy-5-(4-iodobutyl)-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3b**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 \rightarrow 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3b** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 65% (103.7 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J_1=17.8$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J_1=17.8$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 3.25 (brs, 1H), 3.15 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (quint, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.34 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 168.8, 149.4, 126.9, 92.2, 78.9, 70.8, 34.1, 33.0, 26.6, 24.7, 6.0 ppm.

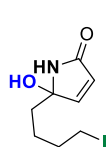
5-hydroxy-5-(4-iodobutyl)-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3c)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3c** ως άσπρο στερεό. Απόδοση: 68% (100.3 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.91 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.89 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=12.0$ Hz, $J_3=4.9$ Hz, 1H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.15 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 169.2, 148.9, 127.2, 91.8, 33.4, 32.9, 24.3, 23.1, 6.0 ppm.

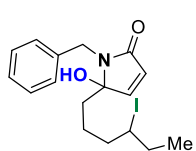
5-hydroxy-5-(4-iodobutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3d)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 → 1:3) αποδίδοντας την ένωση **3d** ως άσπρο στερεό. Απόδοση: 55% (77.3 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.94 (brs, 1H), 6.93 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.18 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.50 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 172.2, 151.5, 126.2, 89.8, 36.2, 33.1, 24.9, 6.2 ppm.

1-benzyl-5-hydroxy-5-(4-iodohexyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3e)

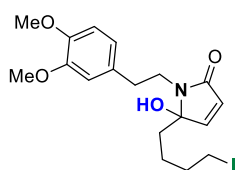


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **3e** ως 1:1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερομερών και ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 70% (139.7 mg)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.36 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 7.30-7.21 (m, 3H για τα δύο ισομερή), 6.88 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 6.87 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 6.06 (d, $J=5.9$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 4.69 (d, $J=15.2$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 4.28 (d, $J=15.2$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 3.79 (m, 1H για το ένα ισομερές), 3.65 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.76 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.67-1.46 (m, 3H για τα δύο ισομερή), 1.38-1.22 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 1.13 (m, 1H για το ένα ισομερές), 1.01 (m, 1H για το ένα ισομερές), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H για τα δύο ισομερή), 0.90 (m, 1H για το ένα ισομερές), 0.72 (m, 1H για το ένα ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 170.0 (για τα δύο ισομερή), 149.4 (για το ένα ισομερές), 149.3 (για το ένα ισομερές), 138.1 (για το ένα

ισομερές), 138.0 (για το ένα ισομερές), 128.5-128.4 (4C για τα δύο ισομερή), 127.4 (για το ένα ισομερές), 127.3 (για το ένα ισομερές), 126.8 (για τα δύο ισομερή), 92.8 (για τα δύο ισομερή), 41.6 (για τα δύο ισομερή), 41.3 (για το ένα ισομερές), 41.1 (για το ένα ισομερές), 39.8 (για το ένα ισομερές), 39.4 (για το ένα ισομερές), 34.6 (για το ένα ισομερές), 34.5 (για το ένα ισομερές), 33.6 (για το ένα ισομερές), 33.3 (για το ένα ισομερές), 23.9 (για το ένα ισομερές), 23.4 (για το ένα ισομερές), 14.0 (για τα δύο ισομερή) ppm.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-hydroxy-5-(4-iodobutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3f)

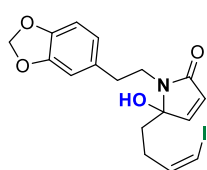


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3f** ως καφέ έλαιο.

Απόδοση: 85% (189 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.83 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 6.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.28 (ddd, *J*₁=14.8 Hz, *J*₂=9.5 Hz, *J*₃=6.3 Hz, 1H), 3.10 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.85 (td, *J*₁=12.7 Hz, *J*₂=4.7 Hz, 1H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.16 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.5, 148.9, 148.8, 147.5, 131.6, 127.0, 120.7, 112.1, 111.2, 92.2, 55.8 (2C), 40.4, 34.2, 34.1, 32.9, 24.5, 5.9 ppm.

(Z)-1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-5-hydroxy-5-(4-iodobut-3-en-1-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3g)



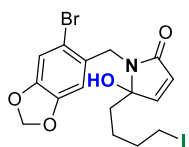
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3g** ως καφέ έλαιο.

Απόδοση: 70% (149.5 mg). Η Z-γεωμετρία ανατέθηκε με βάσει την σύζευξη της σταθεράς *J* για τα βινυλικά πρωτόνια (*J*=7.4 Hz).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.89 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.10 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.65 (ddd, *J*₁=14.8 Hz, *J*₂=9.4 Hz, *J*₃=5.5 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J*₁=14.0 Hz, *J*₂=9.3 Hz, *J*₃=6.6 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J*₁=13.4 Hz, *J*₂=9.4 Hz, *J*₃=6.6 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J*₁=14.8 Hz, *J*₂=9.3 Hz, *J*₃=5.6 Hz, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.82 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125

MHz, CDCl₃): 169.4, 148.4, 147.7, 146.1, 139.3, 132.9, 127.5, 121.7, 109.3, 108.3, 100.9, 92.0, 84.0, 40.7, 34.4, 33.4, 29.4 ppm.

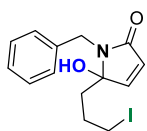
1-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-5-hydroxy-5-(4-iodobutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3h)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3h** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 65% (160.2 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.16 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.95 (m, 2H), 4.63 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.02 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.85 (ddd, *J*₁=13.9 Hz, *J*₂=12.0 Hz, *J*₃=5.2 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J*₁=13.9 Hz, *J*₂=12.0 Hz, *J*₃=4.4 Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.02 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.9, 149.2, 147.7 (2C), 130.3, 127.1, 113.1, 112.4, 109.6, 101.8, 92.5, 41.2, 34.3, 33.0, 24.7, 5.7 ppm.

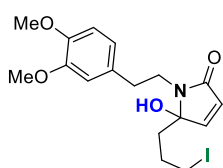
1-benzyl-5-hydroxy-5-(3-iodopropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3i)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **3i** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 70% (125 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.39 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.86 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.96 (ddd, *J*₁=13.9 Hz, *J*₂=11.7 Hz, *J*₃=5.1 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J*₁=13.9 Hz, *J*₂=11.7 Hz, *J*₃=4.1 Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.30 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.7, 149.0, 137.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 127.5, 127.1, 92.2, 41.6, 36.5, 27.6, 5.0 ppm.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-hydroxy-5-(3-iodopropyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3j)

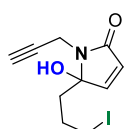


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός

αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3j** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 60% (129.3 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.82 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.09 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (ddd, *J*₁=14.1 Hz, *J*₂=9.0 Hz, *J*₃=5.5 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J*₁=14.1 Hz, *J*₂=8.7 Hz, *J*₃=7.0 Hz, 1H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.87 (ddd, *J*₁=13.9 Hz, *J*₂=8.7 Hz, *J*₃=5.5 Hz, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (ddd, *J*₁=13.8 Hz, *J*₂=11.5 Hz, *J*₃=4.7 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.3, 148.9, 148.5, 147.6, 131.6, 127.6, 120.8, 112.1, 111.3, 91.7, 55.9 (2C), 40.5, 36.1, 34.0, 27.6, 5.5 ppm.

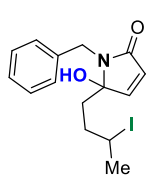
5-hydroxy-5-(3-iodopropyl)-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3k**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3k** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 50% (76.3 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.93 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*₁=17.8 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J*₁=17.8 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 3.20 (brs, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.19 (t, *J*=2.5 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J*₁=14.0 Hz, *J*₂=11.1 Hz, *J*₃=5.4 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J*₁=14.0 Hz, *J*₂=11.1 Hz, *J*₃=5.0 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 168.6, 149.2, 127.1, 91.8, 78.8, 71.0, 36.3, 27.7, 26.6, 5.3 ppm.

1-benzyl-5-hydroxy-5-(3-iodobutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3l**)

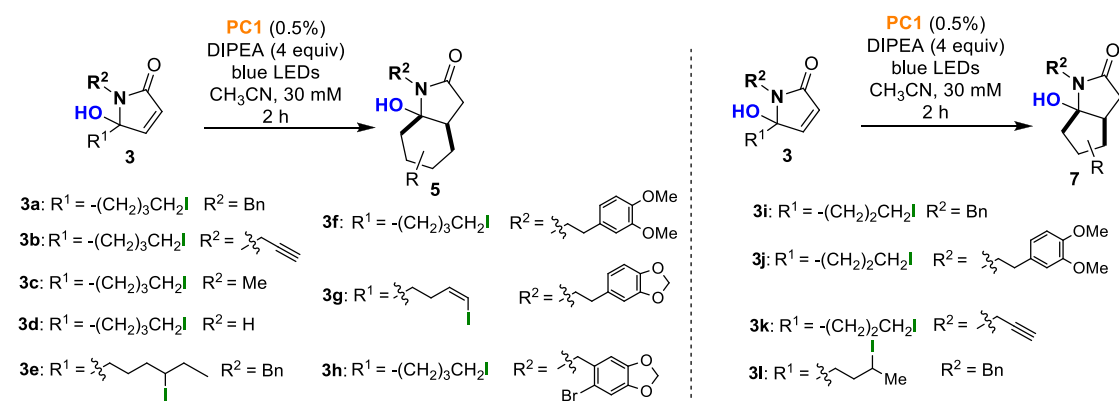


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **3l** ως 1.2:1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερομερών και ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 48% (89 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.38 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 7.32-7.23 (m, 3H για τα δύο ισομερή), 6.86 (d, *J*=6.0 Hz, 1H για το κύριο), 6.84 (d, *J*=6.0 Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.09 (d, *J*=6.0 Hz, 1H για το κύριο), 6.08 (d, *J*=6.0 Hz, 1H για το δευτερεύον), 4.74 (d, *J*=15.2 Hz, 1H για το δευτερεύον), 4.61 (d, *J*=15.2 Hz, 1H για το κύριο), 4.40 (d, *J*=15.2 Hz, 1H για το κύριο), 4.26 (d, *J*=15.2 Hz, 1H για το δευτερεύον), 3.77 (m, 1H για το κύριο), 3.48 (brs, 1H για το δευτερεύον), 3.33 (m, 1H για το κύριο και 1H για το δευτερεύον), 2.02 (ddd, *J*₁=13.7 Hz, *J*₂=12.1 Hz, *J*₃=4.7 Hz, 1H για το δευτερεύον), 1.90 (ddd, *J*₁=13.9 Hz, *J*₂=11.7 Hz, *J*₃=4.8

Hz, 1H για το κύριο), 1.82 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=11.5$ Hz, $J_3=4.7$ Hz, 1H για το κύριο), 1.65 (d, $J=6.9$ Hz, 3H για το κύριο και m, 1H για το δευτερεύον), 1.55 (d, $J=6.8$ Hz, 3H για το δευτερεύον), 1.42 (m, 1H για το κύριο και 1H για το δευτερεύον), 1.27 (m, 1H για το κύριο), 0.84 (m, 1H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 169.8 (κύριο), 169.7 (δευτερεύον), 149.1 (δευτερεύον), 149.0 (κύριο), 138.0 (δευτερεύον), 137.9 (κύριο), 128.7 (2C για το δευτερεύον), 128.6 (2C για το κύριο), 128.5 (2C για το δευτερεύον), 128.4 (2C για το κύριο), 127.6 (δευτερεύον), 127.5 (κύριο), 127.1 (για τα δύο ισομερή) 92.4 (δευτερεύον), 92.3 (κύριο), 41.7 (κύριο), 41.6 (δευτερεύον), 36.5 (δευτερεύον), 36.4 (κύριο), 36.2 (δευτερεύον), 35.4 (κύριο), 28.9 (δευτερεύον), 28.7 (δευτερεύον), 28.2 (κύριο), 28.0 (κύριο) ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για τον φωτοκαταλυτικό μετασχηματισμό των α,β -ακόρεστων λακταμών τύπου **3** προς τις δικυκλικές λακτάμες τύπου **5** και **7**



Σε διάλυμα των α,β -ακόρεστων λακταμών τύπου **3** (0.2 mmol, 74.2 mg για το **3a**, 63.8 mg για το **3b**, 59 mg για το **3c**, 56.2 mg για το **3d**, 79.8 mg για το **3e**, 89 mg για το **3f**, 85.4 mg για το **3g**, 98.6 mg για το **3h**, 71.4 mg για το **3i**, 86.2 mg για το **3j**, 61 mg για το **3k** και 74.2 mg για το **3l**) σε άνυδρο CH_3CN (6.7 mL, 30 mM, ή 8 mL, 25 mM για το **3g**) προστίθεται $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (0.9 mg, 0.001 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα απαερώνεται με ήπια ροή αργού για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται DIPEA (139 μL , 0.8 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, (2 ώρες ή 16 ώρες για την περίπτωση του **3g**), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στιβιάδος και από το φάσμα $^1\text{H-NMR}$, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα τύπου **5** και **7** καθαρίζονται με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας). Η αναλογία των διαστερομερών των προϊόντων

προσδιορίστηκε με φασματοσκοπία ^1H NMR στο μίγμα της αντίδρασης. Όταν η διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης του 1.0 mmol για την λακτάμη **3a**, τα αποτελέσματα ήταν παναμοιότυπα.

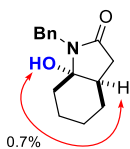
1-benzyl-7a-hydroxyoctahydro-2H-indol-2-one (**5a**)



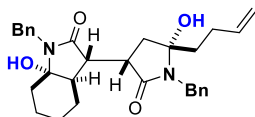
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5a** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 \rightarrow 1:2) αποδίδοντας την ένωση **5a** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 89% (43.6 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.35-7.22 (m, 5H), 4.51 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1=16.3$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 2.24 (brs, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (dd, $J_1=16.3$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.64 (ddd, $J_1=14.6$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, $J_3=4.0$ Hz, 1H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.88 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 175.9, 138.5, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.4, 91.2, 42.2, 41.1, 36.4, 34.0, 29.3, 22.9, 21.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 246.1489 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 246.1485.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



Πραγματοποιώντας την ίδια αντίδραση σε DCM για 24 ώρες, το διμερές **5a'** σχηματίστηκε σαν ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel,

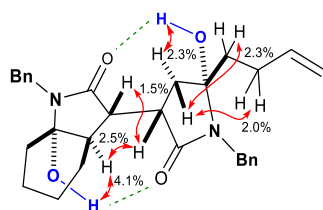


πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **5a'** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 60% (29.3 mg).

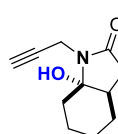
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.32-7.22 (m, 10H), 6.11 (brd, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.63 (ddt, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, $J_3=6.4$ Hz, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.54 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.85 (dt, $J_1=11.5$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=11.5$ Hz, 1H), 2.55 (dt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=5.0$ Hz), 2.42 (dd, $J_1=4.4$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 4H), 1.34 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.13 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 175.8, 175.2, 138.0 (2C), 137.6, 128.4 (4C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.1 (2C), 114.7, 91.1, 90.3, 51.0, 47.3, 42.8, 42.5, 41.1, 39.6, 38.3, 31.6, 28.0,

27.7, 19.6, 18.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₃₀H₃₅N₂O₃: 471.2642 [M-H₂O+H]⁺; found 471.2637.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



7a-hydroxy-1-(prop-2-yn-1-yl)octahydro-2H-indol-2-one (**5b**)

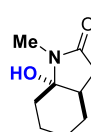


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5b** ως ένα διαστερομερές.

Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **5b** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 81% (31.3 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.26 (dd, *J*₁=17.7 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*₁=17.7 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 3.00 (brs, 1H), 2.73 (dd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=6.9 Hz, 1H), 2.22 (t, *J*=2.5 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (dd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=2.7 Hz, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 2H), 1.11 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 175.3, 90.8, 79.7, 71.6, 40.6, 36.5, 33.7, 29.5, 27.0, 23.1, 22.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₁H₁₄NO: 176.1070 [M-H₂O+H]⁺; found 176.1067.

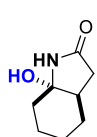
7a-hydroxy-1-methyloctahydro-2H-indol-2-one (**5c**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5c** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **5c** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 72% (24.3 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.75 (s, 3H), 2.67 (dd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=7.0 Hz, 1H), 2.65 (brs, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (dd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=3.4 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (ddd, *J*₁=14.6 Hz, *J*₂=10.9 Hz, *J*₃=3.9 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 175.3, 90.2, 40.9, 36.4, 32.9, 29.3, 23.6, 22.9, 21.8 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₉H₁₄NO: 152.1070 [M-H₂O+H]⁺; found 152.1066.

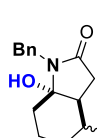
7a-hydroxyoctahydro-2H-indol-2-one (5d)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5d** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:3) αποδίδοντας την ένωση **5d** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 78% (24.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.20 (brs, 1H), 2.91 (brs, 1H), 2.82 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.93 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.14 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 179.2, 88.0, 42.0, 37.8, 35.0, 30.3, 23.3, 22.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$: 138.0913 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$; found 138.0911.

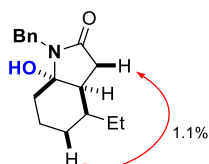
1-benzyl-4-ethyl-7a-hydroxyoctahydro-2H-indol-2-one (5e)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5e** ως 1.2:1 μίγμα δύο διαχωρίσιμων διαστερομερών. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **5e** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 82% (43.6 mg, συνολικά και για τα δύο στερεοϊσομερή).

Λιγότερο πολικό προϊόν (κύριο): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.36 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 4.54 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.37 (qt, $J_1=13.0$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H), 1.30-1.16 (m, 3H), 0.97 (qd, $J_1=13.0$ Hz, $J_2=3.4$ Hz, 1H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 172.1, 139.1, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.1, 90.9, 47.1, 42.0, 36.1, 34.1, 30.7, 26.8, 26.4, 21.2, 11.6 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 274.1802 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 274.1795.

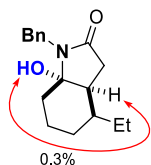
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



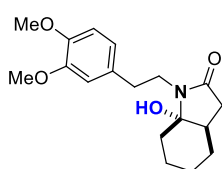
Περισσότερο πολικό προϊόν (δευτερεύον): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.35-7.24 (m, 5H), 4.57 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J_1=16.7$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.00 (brs, 1H), 1.75 (dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1H), 1.70

(m, 1H), 1.58-1.47 (m, 3H), 1.13 (m, 1H), 0.96-0.79 (m, 3H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 176.9, 138.4, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 127.5, 92.1, 46.4, 42.3, 41.8, 35.4, 34.0, 28.5, 27.1, 21.0, 11.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 274.1802 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 274.1798.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



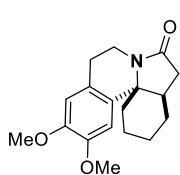
1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-7a-hydroxyoctahydro-2H-indol-2-one (**5f**)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5f** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:3) αποδίδοντας την ένωση **5f** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 90% (57.4 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.81-6.75 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, $J_3=5.1$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, $J_3=7.3$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, $J_3=7.3$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, $J_3=5.1$ Hz, 1H), 2.59 (q, $J_1=9.0$ Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.71 (brs, 1H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.27 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 174.9, 148.9, 147.6, 131.9, 120.8, 112.1, 111.2, 90.3, 55.9 (2C), 41.9, 40.6, 35.9, 34.7, 33.4, 28.0, 22.3, 21.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 320.1856 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 320.1852.

11,12-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,8,9-octahydro-6H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6-one (**6f**)²¹²



Η υδροξυ-λακτάμη **5f** (57.0 mg, 0.179 mmol) υποβλήθηκε σε κατεργασία με φορμικό οξύ (σαν διαλύτης, 1 mL) σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, ώστε να προκύψει η πολυκυκλική ένωση **6f**. Μετά την ολοκλήρωση της κυκλοποίησης τύπου Pictet-Spengler, ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό

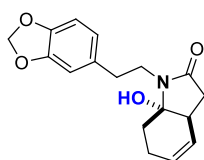
και το προϊόν **6f** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:2) αποδίδοντας την ένωση **6f** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 95% (51.2 mg).

²¹² Juma B.; Adeel M.; Villinger A.; Reinke H.; Spannenberg A.; Fischer C.; Langer P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1073.

Η σύνθεση του **6f** πραγματοποιήθηκε και μέσω μιας one pot διαδικασίας από την ένωση **3f**. Πιο συγκεκριμένα, ξεκινώντας από την **3f** (89 mg, 0.2 mmol) η φωτοκαταλυτική μετατροπή προς την αντίστοιχη λακτάμη **5f** πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Μετά την ολοκλήρωση της μετατροπής, ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό και προστέθηκε φορμικό οξύ (1.5 mL). Η ολοκλήρωση της κυκλοποίησης τύπου Pictet-Spengler παρατηρήθηκε μετά από ανάδευση 1 ώρας σε θερμοκρασία δωματίου. Το φορμικό οξύ συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν **6f** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:2), αποδίδοντας την ένωση **6f** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 88% (53 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.86 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.11 (ddd, $J_1=13.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, $J_3=2.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.21 (ddd, $J_1=13.0$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=5.4$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=7.2$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, $J_3=2.8$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.53 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 174.2, 147.8, 147.3, 134.8, 125.7, 111.9, 108.2, 62.3, 56.2, 55.8, 37.7, 36.5, 35.9, 34.9, 27.2, 27.1, 20.7, 20.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 302.1751 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 302.1752.

1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-7a-hydroxy-1,3,3a,6,7,7a-hexahydro-2H-indol-2-one (5g)

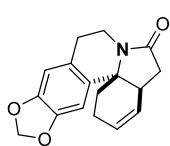


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5g** ως ένα διαστερεομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:3)

αποδίδοντας την ένωση **5g** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 62% (37.3 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.63 (ddd, $J_1=13.8$ Hz, $J_2=9.3$ Hz, $J_3=5.1$ Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.77 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=8.9$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.23 (brs, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.67 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 173.5, 147.7, 146.1, 133.1, 126.8, 126.6, 121.7, 109.4, 108.3, 100.9, 89.7, 42.7, 41.0, 36.8, 34.7, 30.0, 22.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 302.1387 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 302.1381.

1,2,4a,5,8,9-hexahydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]indolo[7a,1-a]isoquinolin-6-one (6g)

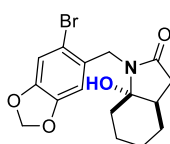


Η υδρόξυ-λακτάμη **5g** (37 mg, 0.123 mmol) υποβλήθηκε σε κατεργασία με φορμικό οξύ (σαν διαλύτης, 1 mL) σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, ώστε να προκύψει η πολυκυκλική ένωση **6g**. Μετά την ολοκλήρωση της κυκλοποίησης τύπου Pictet-Spengler, ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν **6g** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:2), αποδίδοντας την ένωση **6g** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 92% (32 mg).

Η σύνθεση του **6g** πραγματοποιήθηκε και μέσω μιας one pot διαδικασίας από την ένωση **3g**. Πιο συγκεκριμένα, ξεκινώντας από την **3g** (85.4 mg, 0.2 mmol) η φωτοκαταλυτική μετατροπή προς την αντίστοιχη λακτάμη **5g** πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Μετά την ολοκλήρωση της μετατροπής, ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό και προστέθηκε φορμικό οξύ (1.5 mL). Η ολοκλήρωση της κυκλοποίησης τύπου Pictet-Spengler παρατηρήθηκε μετά από ανάδευση 1 ώρας σε θερμοκρασία δωματίου. Το φορμικό οξύ συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν **6g** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:2), αποδίδοντας την ένωση **6g** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 56% (31.7 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.94 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.97 (ddd, $J_1=12.5$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, $J_3=5.2$ Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.66 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=9.9$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 172.2, 146.4, 146.3, 134.4, 128.7, 127.8, 126.5, 108.8, 104.9, 100.9, 61.5, 39.7, 38.3, 35.2, 31.7, 27.5, 22.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 284.1281 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 284.1278.

1-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-7a-hydroxyoctahydro-2H-indol-2-one (5h)

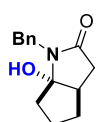


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **5h** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **5h** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 64% (47 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.95 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.95 (m, 2H), 4.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.12 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=4.0$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J_1=14.4$ Hz, $J_2=10.7$ Hz, $J_3=4.0$ Hz, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.01 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 176.0, 147.8, 147.6, 130.6, 112.7, 112.3, 109.5, 101.8, 91.0,

41.7, 41.1, 36.3, 34.1, 29.0, 22.7, 21.8 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₆H₁₇BrNO₃: 350.0386 [M-H₂O+H]⁺; found 350.0382.

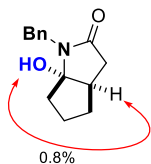
1-benzyl-6a-hydroxyhexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (**7i**)



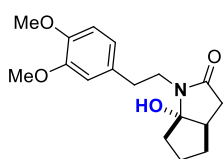
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **7i** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **7i** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 85% (39.3 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.38-7.21 (m, 5H), 4.54 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J*₁=17.8 Hz, *J*₂=10.0 Hz, 1H), 2.55 (brs, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.14 (dd, *J*₁=17.8 Hz, *J*₂=3.9 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 174.5, 138.4, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 102.0, 44.4, 43.2, 37.9, 36.9, 33.8, 24.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₄H₁₈NO₂: 232.1332 [M+H]⁺; found 232.1329.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6a-hydroxyhexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (**7j**)

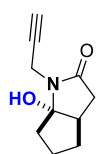


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **7j** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **7j** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 80% (48.8 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.77 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (ddd, *J*₁=13.7 Hz, *J*₂=9.7 Hz, *J*₃=5.7 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J*₁=13.7 Hz, *J*₂=9.6 Hz, *J*₃=6.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J*₁=13.3 Hz, *J*₂=9.7 Hz, *J*₃=6.3 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J*₁=13.3 Hz, *J*₂=9.6 Hz, *J*₃=5.7 Hz, 1H), 2.80 (brs, 1H), 2.75 (dd, *J*₁=17.7 Hz, *J*₂=10.0 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.04 (dd, *J*₁=17.7 Hz, *J*₂=3.7 Hz, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.37 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 174.4, 148.9, 147.6, 131.8, 120.8, 112.1, 111.3, 101.8, 55.9 (2C),

44.2, 42.3, 37.8, 37.1, 34.3, 33.9, 24.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₇H₂₄NO₄: 306.1700 [M+H]⁺; found 306.1697.

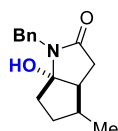
6a-hydroxy-1-(prop-2-yn-1-yl)hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (7k)



Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **7k** ως ένα διαστερομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **7k** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 62% (22.2 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.15 (dd, *J*₁=17.6 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*₁=17.7 Hz, *J*₂=2.5 Hz, 1H), 2.92 (brs, 1H), 2.80 (dd, *J*₁=17.8 Hz, *J*₂=9.9 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.10 (dd, *J*₁=17.8 Hz, *J*₂=3.5 Hz, 1H), 1.90 (ddd, *J*₁=13.4 Hz, *J*₂=8.6 Hz, *J*₃=6.8 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 173.8, 101.6, 79.4, 71.1, 44.1, 37.6, 36.7, 33.9, 28.2, 24.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₀H₁₂NO: 162.0913 [M-H₂O+H]⁺; found 162.0909.

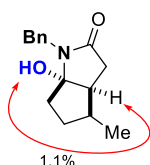
1-benzyl-6a-hydroxy-4-methylhexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2(1H)-one (7l)



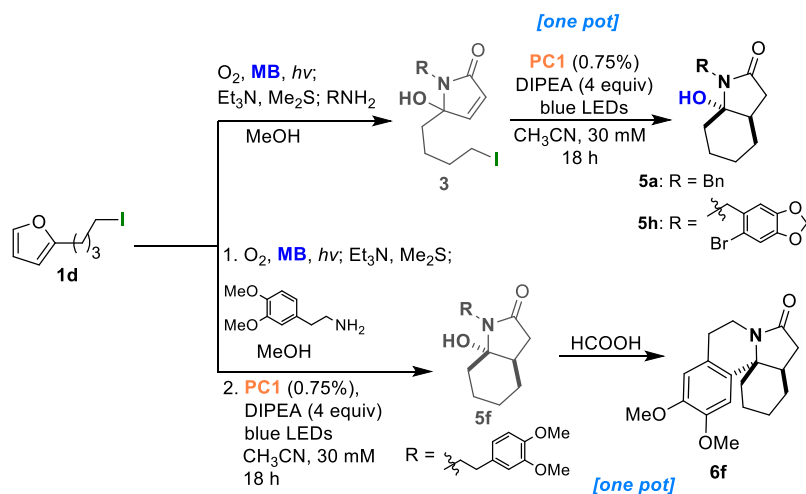
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία όπως περιγράφεται παραπάνω, για να δώσει το προϊόν **7l** ως 5:1 μίγμα δύο διαχωρίσιμων διαστερομερών. Το κύριο στερεοϊσομερές απομονώθηκε καθαρό με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **7l** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 75% (36.8 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, major): 7.35-7.22 (m, 5H), 4.52 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, major): 174.6, 138.6, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.3, 102.1, 48.5, 43.0, 36.9, 35.4, 32.1, 30.0, 15.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₅H₂₀NO₂: 246.1489 [M+H]⁺; found 246.1484.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



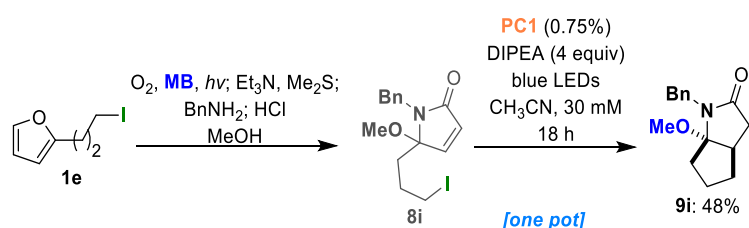
Γενική πειραματική διαδικασία για την one pot σύνθεση των ενώσεων **5a**, **5h** και **6f** από το φουράνιο **1d**



Το 2-υποκατεστημένο φουράνιο **1d** (100 mg, 0.4 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (8 mL, 50 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες μπλε του μεθυλενίου ως φωτοευαισθητοποιητή (0.32 mg, 0.001 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (3 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Et_3N (2 μL , 0.015 mmol) ακολουθούμενη από Me_2S (117 μL , 1.6 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (45 λεπτά), προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα μπλε του μεθυλενίου (2.3 mg, 0.0072 mmol) ακολουθούμενη από την αντίστοιχη αμίνη (0.4 mmol, 43.6 μL βενζυλαμίνης προς **3a**, 92 mg (6-βρωμοβενζο[d][1,3]διοξολ-5-υλ)μεθαναμίνης προς **3h** και 67.4 μL 3,4-διμεθόξυφαιναιθυλαμίνης προς **3f**) και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 3 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης διαλύθηκε σε άνυδρο CH_3CN (13.3 mL) και προστέθηκε $[Ir(ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ (2.7 mg, 0.003 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα απαερώνεται ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων και υπό ατμόσφαιρα αργού για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται **DIPEA** (276 μL , 1.6 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα τύπου **5a** και **5h** καθαρίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας). Αποδόσεις: για το

5a = 55% (53.9 mg) και για το **5h** = 45% (66 mg). Στην περίπτωση του προϊόντος **5f**, μετά την ολοκλήρωση της φωτοκατάλυσης (**3f**→**5f**), ο διαλύτης (CH₃CN) αντικαταστάθηκε από φορμικό οξύ (2 mL) και το διάλυμα αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 1 ώρα. Μετά την ολοκλήρωση της τελικής κυκλοποίησης τύπου Pictet-Spengler, το φορμικό οξύ συμπυκνώνεται υπό κενό και το προϊόν **6f** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας) και απομονώθηκε ως ένα κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 55% (66.2 mg). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα NMR για όλα αυτά τα προϊόντα αναφέρονται παραπάνω.

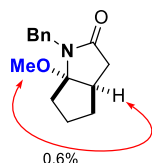
One pot σύνθεση της ένωσης **9i** από το φουράνιο **1e**



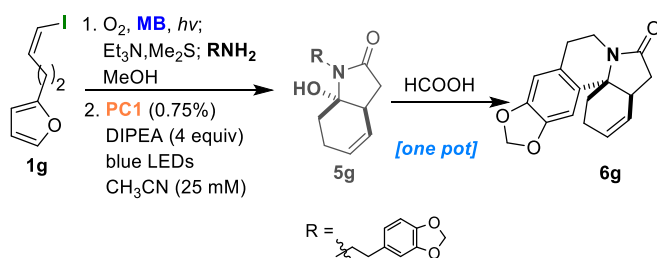
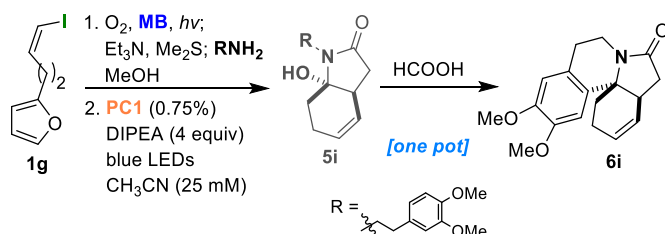
Το 2-υποκατεστημένο φουράνιο **1e** (94.4 mg, 0.4 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (8 mL, 50 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες μπλε του μεθυλενίου ως φωτοευαισθητοποιητή (0.32 mg, 0.001 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (3 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Et₃N (2 μL, 0.015 mmol) ακολουθούμενη από την προσθήκη του Me₂S (117 μL, 1.6 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (45 λεπτά), προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα μπλε του μεθυλενίου (2.3 mg, 0.0072 mmol) ακολουθούμενη από την προσθήκη της βενζυλαμίνης (43.6 μL, 0.4 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 3 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε στάγδην διάλυμα HCl σε μεθανόλη (640 μL, 1.25 M, 0.8 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τον σχηματισμό του **8i** (2 ώρες), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από την λήψη φάσματος ¹H-NMR, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης διαλύθηκε σε άνυδρο CH₃CN (13.3 mL) και προστέθηκε [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (2.7 mg, 0.003 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα απαερώνεται με ήπια ροή αργού (φυσαλίδες) για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται DIPEA (276 μL, 1.6 mmol) και το

διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και το προϊόν **9i** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας= 5:1 → 3:1) και απομονώθηκε ως ένα κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 48% (44.1 mg) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.37 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 4.62 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.77 (dd, *J*₁=17.9 Hz, *J*₂=10.2 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.19 (dd, *J*₁=17.9 Hz, *J*₂=3.0 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.74 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.38 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 175.3, 138.0, 128.4 (4C), 127.2, 106.3, 49.8, 43.1, 37.7, 37.6, 37.5, 34.4, 23.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₅H₂₀NO₂: 246.1489 [M+H]⁺; found 246.1486.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



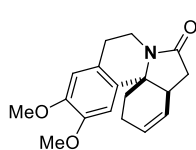
One pot σύνθεση των ενώσεων **6i** και **6g** από το φουράνιο **1g**



Το 2-υποκατεστημένο φουράνιο **1g** (99.2 mg, 0.4 mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (8 mL, 50 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες μπλε του μεθυλενίου ως φωτοευαισθητοποιητή (0.32 mg, 0.001 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (3 λεπτά), το

διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Et₃N (2 μL, 0.015 mmol) ακολουθούμενη από Me₂S (117 μL, 1.6 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (45 λεπτά), προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα μπλε του μεθυλενίου (2.3 mg, 0.0072 mmol) ακολουθούμενη από την αντίστοιχη αμίνη (0.4 mmol, 67.4 μL 3,4-διμεθόξυ-φαινηθλαμίνης προς **5i** και 66 mg ομοπιπερονυλαμίνης προς **5g**) και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 3 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης διαλύθηκε σε άνυδρο CH₃CN (16 mL) και προστέθηκε [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (2.7 mg, 0.003 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα απαερώνεται με ήπια ροή αργού (φουσαλίδες) για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται DIPEA (276 μL, 1.6 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και τον σχηματισμό των **5i** και **5g**, ο διαλύτης (CH₃CN) συμπυκνώθηκε υπό κενό και προστέθηκε φορμικό οξύ (2 mL). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της τελικής κυκλοποίησης τύπου Pictet-Spengler, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το φορμικό οξύ συμπυκνώνεται υπό κενό και τα προϊόντα **6i** και **6g** καθαρίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας). Απόδοση: για το **6g**, 55% (62.3 mg).

11,12-dimethoxy-1,2,4a,5,8,9-hexahydro-6H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6-one (**6i**)⁹⁶

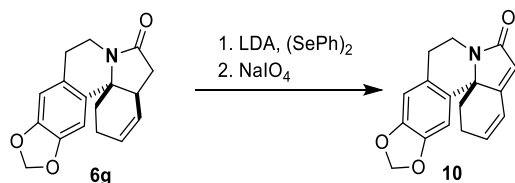


Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω για να δώσει το προϊόν **6i** ως ένα διαστερεομερές. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **6i** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 53% (63.4 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.74 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.98 (m, 2H), 4.09 (ddd, *J*₁=13.2 Hz, *J*₂=7.2 Hz, *J*₃=3.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J*₁=16.3 Hz, *J*₂=9.5 Hz, *J*₃=7.2 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J*₁=16.3 Hz, *J*₂=5.7 Hz, *J*₃=3.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=9.2 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=9.9 Hz, *J*₃=1.0 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.75 (ddd, *J*₁=13.8 Hz, *J*₂=11.5 Hz, *J*₃=6.4 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 172.1, 147.9, 147.5, 133.3, 129.1, 127.6, 125.2, 111.6, 107.8, 61.1, 55.9,

55.8, 39.6, 38.4, 34.9, 31.7, 27.2, 22.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for C₁₈H₂₂NO₃: 300.1594 [M+H]⁺; found 300.1590.

Σύνθεση της ένωσης 10



Σε διάλυμα της ένωσης **6g** (40 mg, 0.14 mmol) σε άνυδρο THF (3 mL) στους – 78 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται διάλυμα LDA (0.56 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 30 λεπτά. Το διάλυμα LDA παρασκευάστηκε με προσθήκη *n*-BuLi (350 μL, 0.56 mmol, 1.6 M διάλυμα σε εξάνιο) σε διάλυμα πρόσφατα απεσταγμένης διίσοπροπυλαμίνης (80 μL, 0.56 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL) στους 0 °C. Έπειτα, ένα διάλυμα (SePh)₂ (105 mg, 0.34 mmol) σε άνυδρο THF (2 mL) προστέθηκε στάγδην στην ίδια θερμοκρασία (– 78 °C) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 40 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα αφέθηκε να έρθει στους 0 °C και οξύνθηκε, χρησιμοποιώντας 1 N HCl_(aq). Το μίγμα εκχυλίστηκε με DCM (10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το επόμενο στάδιο της οξειδωσης πραγματοποιήθηκε χωρίς τον περαιτέρω καθαρισμό του υπολείμματος.

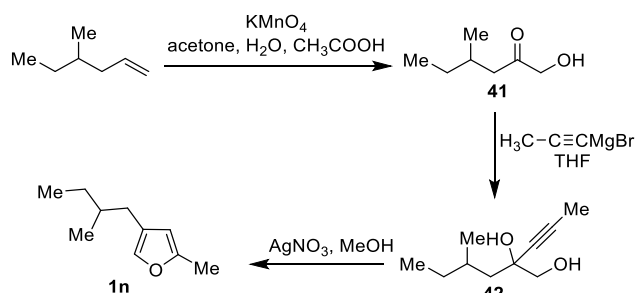
Το παραπάνω υπόλειμμα διαλύθηκε σε MeOH (5 mL) στους 0 °C και προστέθηκε σε αυτό στάγδην ένα διάλυμα NaIO₄ (253 mg, 1.19 mmol) σε νερό (3 mL). Το προκύπτον διάλυμα αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 30 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα αποχύθηκε σε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με DCM (2× 10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με MgSO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **10** ως πορτοκαλί έλαιο. Απόδοση: 45% (17.7 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, *J*₁=9.5 Hz, *J*₂=3.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.25 (ddd, *J*₁=9.5 Hz, *J*₂=5.5 Hz, *J*₃=2.0 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.91 (ddd, *J*₁=12.6 Hz, *J*₂=9.1 Hz, *J*₃=7.1 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J*₁=12.6 Hz, *J*₂=7.1 Hz, *J*₃=4.6 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J*₁=15.9 Hz, *J*₂=7.1 Hz, *J*₃=4.6 Hz, 1H),

2.34 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.84 (td, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 171.4, 157.8, 146.7, 145.9, 136.1, 130.0, 127.7, 123.7, 119.0, 109.3, 105.5, 101.0, 65.2, 37.5, 34.8, 27.5, 24.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 282.1125 $[\text{M}+\text{H}]^+$; found 282.1125.

5.3 Πειραματικό μέρος κεφαλαίου 3

Πειραματική διαδικασία για την σύνθεση του 2-methyl-4-(2-methylbutyl)furan (1n)



Το 4-μέθυλ-1-εξένιο (1.4 mL, 10.1 mmol) διαλύθηκε σε ακετόνη (90 mL), H_2O (20 mL) και CH_3COOH (4 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Ένα διάλυμα KMnO_4 (2.69 g, 17 mmol) σε ακετόνη (32 mL) και H_2O (17 mL) προστέθηκε στάγδην και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε 2-προπανόλη (2.5 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, το μίγμα διηθήθηκε από ένα λεπτό στρώμα celite και τα στερεά υπολείμματα εκπλύθηκαν με EtOAc. Το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό μέχρι την απομάκρυνση των οργανικών διαλυτών και η εναπομείνασα υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (4× 30 mL). Η οργανική φάση εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (4× 20 mL), ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το επόμενο βήμα πραγματοποιήθηκε χωρίς κάποιον επιπλέον καθαρισμό του προϊόντος **41**. Απόδοση: 56% (732 mg). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.24 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 3.15 (brs, 1H), 2.39 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=5.8$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 209.7, 68.7, 45.4, 31.1, 29.5, 19.3, 11.2 ppm.

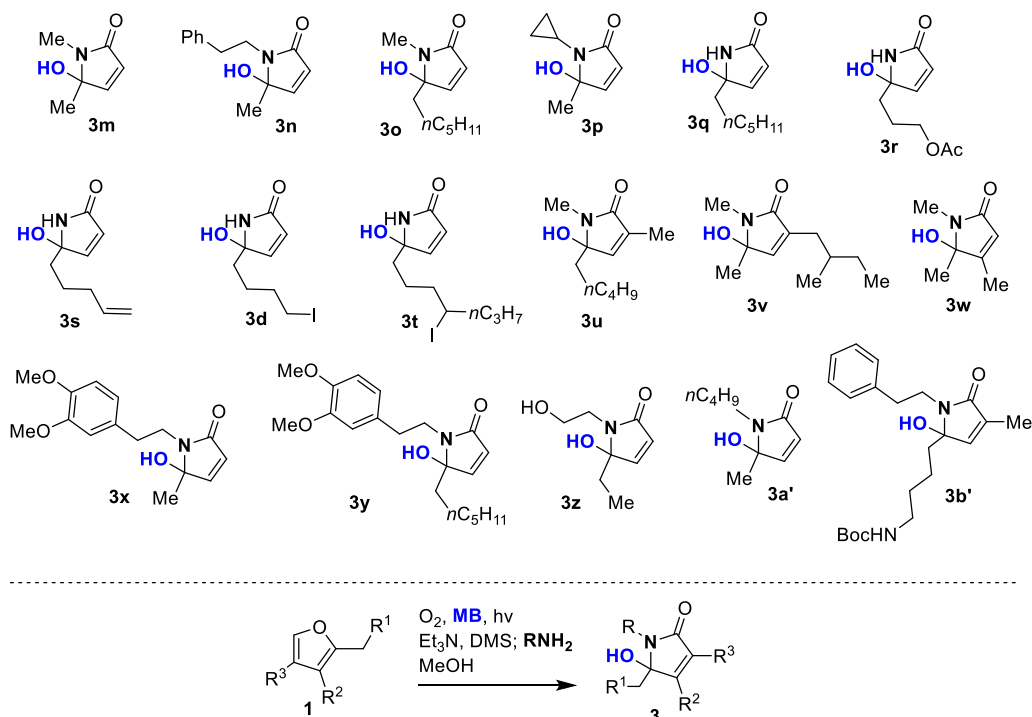
Σε ένα διάλυμα του 1-προπύνυλ-μαγνησίου βρωμιδίου (10.6 mL, 0.5 M σε THF, 5.3 mmol) προστέθηκε στάγδην σε διάλυμα της υδρόξυκετόνης **41** (312 mg, 2.4 mmol) σε άνυδρο THF (4.8 mL) στους 0 °C και υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 1.5 ώρα. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε Et_2O (20 mL) και το διάλυμα εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH_4Cl (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , διηθήθηκε και

συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το επόμενο βήμα πραγματοποιήθηκε χωρίς κάποιον επιπλέον καθαρισμό της διόλης **42**.

Σε ένα διάλυμα της διόλης **42** σε MeOH (2.4 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και απουσία φωτός, προστέθηκε AgNO₃ (102 mg, 0.6 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 2 ώρες στις ίδιες συνθήκες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το μίγμα διηθήθηκε και ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) αποδίδοντας το φουράνιο **1n** ως ελαφρώς κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 68 % (248 mg, και για τα 2 στάδια).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.37 (dd, *J*₁=14.1 Hz, *J*₂=5.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (dd, *J*₁=14.1 Hz, *J*₂=7.7 Hz, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 151.8, 137.5, 124.7, 107.6, 35.3, 32.0, 29.1, 19.1, 13.5, 11.4 ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των ακόρεστων λακταμών **3**



Οι λακτάμες **3** συντέθηκαν με την ίδια ακριβώς πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5.2, ξεκινώντας από τα αντίστοιχα φουράνια (1.0 mmol, 90 μL για το **1a**, 152 mg για το **1i**, 168 mg για το **1k**, 136 mg για το **1l**, 292 mg για το **1m**, 152 mg για το **1j**, 152 mg

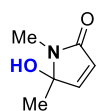
για το **1n**, 106 μL για το **1c** και 106 μL για το **1b**). Μόνο κατά την σύνθεση των **3u-3w** η αντίδραση αναδεύτηκε για 8 ώρες μετά την προσθήκη της κατάλληλης αμίνης.

Όταν η διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης των 2.5 mmol αντιδρώντος φουρανίου για τις λακτάμες **3m**, **3n**, **3o**, **3z** και **3a'**, τα αποτελέσματα ήταν πανομοιότυπα.

Η ένωση **3d** συντέθηκε από το φουράνιο **1d** όπως περιγράφηκε στο πειραματικό μέρος του Κεφαλαίου 2.

Η ένωση **3b'** συντέθηκε από το φουράνιο **1o** σύμφωνα με προηγούμενη δουλειά της ερευνητικής μας ομάδας.²⁰⁸

5-hydroxy-1,5-dimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3m**)

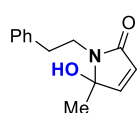


Το προϊόν **3m** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 \rightarrow 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3m** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 58% (73.7 mg).

Για τα 2.5 mmol αρχικού φουρανίου, απόδοση: 56% (178 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.05 (brs, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 150.5, 125.8, 89.6, 22.9, 21.7 ppm.

5-hydroxy-5-methyl-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3n**)

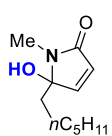


Το προϊόν **3n** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 \rightarrow 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3n** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 65% (141 mg).

Για 2.5 mmol αρχικού φουρανίου, απόδοση: 66% (358 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.85 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.57 (ddd, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=6.0$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=5.7$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J_1=13.2$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=5.7$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J_1=13.2$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=6.0$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 150.6, 139.1, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 125.6, 90.0, 40.1, 34.7, 22.6 ppm.

5-hexyl-5-hydroxy-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3o)

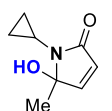


Το προϊόν **3o** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **3o** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 69% (136 mg).

Για 2.5 mmol αρχικού φουρανίου, απόδοση: 68%, (335 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=12.1$ Hz, $J_3=4.8$ Hz, 1H), 1.71 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=12.1$ Hz, $J_3=4.9$ Hz, 1H), 1.28-1.18 (m, 6H), 1.12 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.84 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 149.3, 126.7, 92.1, 34.6, 31.5, 29.1, 23.4, 23.0, 22.4, 13.9 ppm.

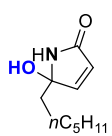
1-cyclopropyl-5-hydroxy-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3p)



Το προϊόν **3p** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3p** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 59% (90.3 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.69 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 150.6, 125.6, 90.9, 22.6, 20.8, 5.4, 2.8 ppm.

5-hexyl-5-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3q)

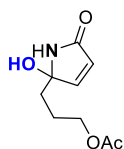


Το προϊόν **3q** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3q** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 56% (103 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 5.94 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 1.83 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.41-1.24 (m, 8H), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 151.8, 126.0, 90.0, 37.4, 31.6, 29.3, 23.8, 22.5, 14.0 ppm.

3-(2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)propyl acetate (3r)

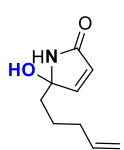
Το προϊόν **3r** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός



αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3r** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 55% (110 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (brs, 1H), 6.91 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.2, 151.5, 126.3, 89.7, 64.0, 33.9, 23.4, 20.9 ppm.

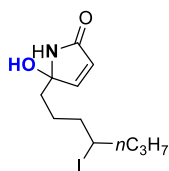
5-hydroxy-5-(pent-4-en-1-yl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3s**)



Το προϊόν **3s** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3s** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 57% (95.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (brs, 1H), 6.90 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 5.76 (ddt, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=10.3$ Hz, $J_3=6.7$ Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.14 (brs, 1H), 2.07 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 151.8, 137.9, 126.0, 115.2, 90.0, 36.8, 33.5, 23.1 ppm.

5-hydroxy-5-(4-iodoheptyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3t**)



Το προϊόν **3t** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3t** ως καφέ έλαιο και ως 1/1 μίγμα διαστερομερών. Απόδοση: 58% (187 mg).

Για τα δύο ισομερή: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (brs, 1H για τα δύο ισομερή), 6.93 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 5.95 (d, $J=5.8$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 4.49 (brs, 1H για τα δύο ισομερή), 4.08 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.91-1.78 (m, 4H για τα δύο ισομερή), 1.73-1.59 (m, 3H για τα δύο ισομερή), 1.58-1.44 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 1.43-1.34 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (1C για τα δύο ισομερή), 151.8 (1C για το ένα ισομερές), 151.7 (1C για το ένα ισομερές), 126.1 (1C για τα δύο ισομερή), 90.0 (1C για τα δύο ισομερή), 42.7 (1C για το ένα ισομερές), 42.6 (1C για το ένα ισομερές), 40.4 (1C για τα δύο ισομερή), 39.2 (1C για τα δύο ισομερή), 36.6 (1C για το ένα ισομερές), 36.5 (1C για το ένα ισομερές), 24.1 (1C για το ένα ισομερές), 24.0 (1C για το ένα ισομερές), 22.7 (1C για τα δύο ισομερή), 13.2 (1C για τα δύο ισομερή) ppm.

5-hydroxy-1,3-dimethyl-5-pentyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3u)

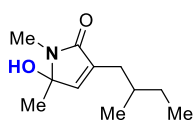


Το προϊόν **3u** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας

την ένωση **3u** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 60% (118 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (q, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.82 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=12.1$ Hz, $J_3=4.9$ Hz, 1H), 1.29-1.19 (m, 4H), 1.12 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.84 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 142.0, 135.0, 90.1, 34.8, 31.7, 23.2 (2C), 22.4, 13.9, 10.7 ppm.

5-hydroxy-1,5-dimethyl-3-(2-methylbutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3v)

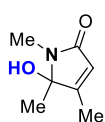


Το προϊόν **3v** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας =

4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3v** ως καφέ έλαιο και ως 1/1 μίγμα διαστερομερών. Απόδοση: 58% (114 mg).

Για τα δύο ισομερή: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 3.57 (brs, 1H για τα δύο ισομερή), 2.80 (s, 3H για το ένα ισομερές), 2.79 (s, 3H για το ένα ισομερές), 2.23 (ddd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, $J_3=1.5$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.13 (ddd, $J_1=14.9$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, $J_3=1.4$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 2.02 (ddd, $J_1=14.9$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, $J_3=1.2$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 1.91 (ddd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, $J_3=1.2$ Hz, 1H για το ένα ισομερές), 1.61 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.43 (s, 3H για τα δύο ισομερή), 1.34 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.12 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H για το ένα ισομερές), 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H για το ένα ισομερές), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H για το ένα ισομερές), 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3H για το ένα ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (1C για τα δύο ισομερή), 143.3 (1C για το ένα ισομερές), 143.2 (1C για το ένα ισομερές), 137.5 (1C για το ένα ισομερές), 137.4 (1C για το ένα ισομερές), 87.6 (1C για τα δύο ισομερή), 33.1 (1C για το ένα ισομερές), 32.9 (1C για το ένα ισομερές), 32.1 (1C για το ένα ισομερές), 32.0 (1C για το ένα ισομερές), 29.4 (1C για το ένα ισομερές), 29.1 (1C για το ένα ισομερές), 23.0 (1C για τα δύο ισομερή), 22.2 (1C για τα δύο ισομερή), 19.0 (1C για το ένα ισομερές), 18.9 (1C για το ένα ισομερές), 11.3 (1C για το ένα ισομερές), 11.2 (1C για το ένα ισομερές) ppm.

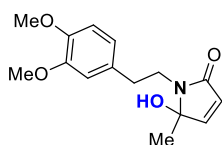
5-hydroxy-1,4,5-trimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3w**)



Το προϊόν **3w** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **3w** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 50% (70.5 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.58 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.99 (brs, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.02 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 161.7, 120.6, 90.2, 23.2, 20.9, 11.9 ppm.

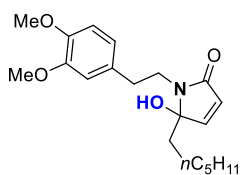
1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-hydroxy-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3x**)



Το προϊόν **3x** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3x** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 72% (199 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.02 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, $J_3=5.9$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, $J_3=6.5$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=9.1$ Hz, $J_3=6.5$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, $J_3=5.9$ Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.44 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 150.2, 148.9, 147.6, 131.7, 126.2, 120.8, 112.1, 111.3, 89.9, 55.9 (2C), 40.3, 34.2, 22.4 ppm.

1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-hexyl-5-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**3y**)

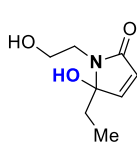


Το προϊόν **3y** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **3y** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 75% (260 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.79-6.75 (m, 3H), 6.02 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=9.8$ Hz, $J_3=5.7$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=9.5$ Hz, $J_3=6.5$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J_1=13.4$ Hz, $J_2=9.8$ Hz, $J_3=6.5$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J_1=13.4$ Hz, $J_2=9.5$ Hz, $J_3=5.7$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 7H), 1.03 (m, 1H), 0.84 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 149.1,

148.8, 147.5, 131.7, 126.9, 120.7, 112.1, 111.2, 92.5, 55.8 (2C), 40.3, 35.3, 34.1, 31.5, 29.2, 23.5, 22.4, 13.9 ppm.

5-ethyl-5-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3z)

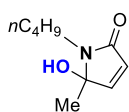


Το προϊόν **3z** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 → 1:4) αποδίδοντας την ένωση **3z** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 67% (115 mg).

Για 2.5 mmol αντιδρώντος φουρανίου, απόδοση: 69% (295 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.13 (dt, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.73 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 149.5, 126.5, 92.7, 61.5, 41.2, 28.1, 7.7 ppm.

1-butyl-5-hydroxy-5-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3a')

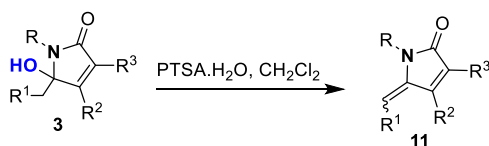
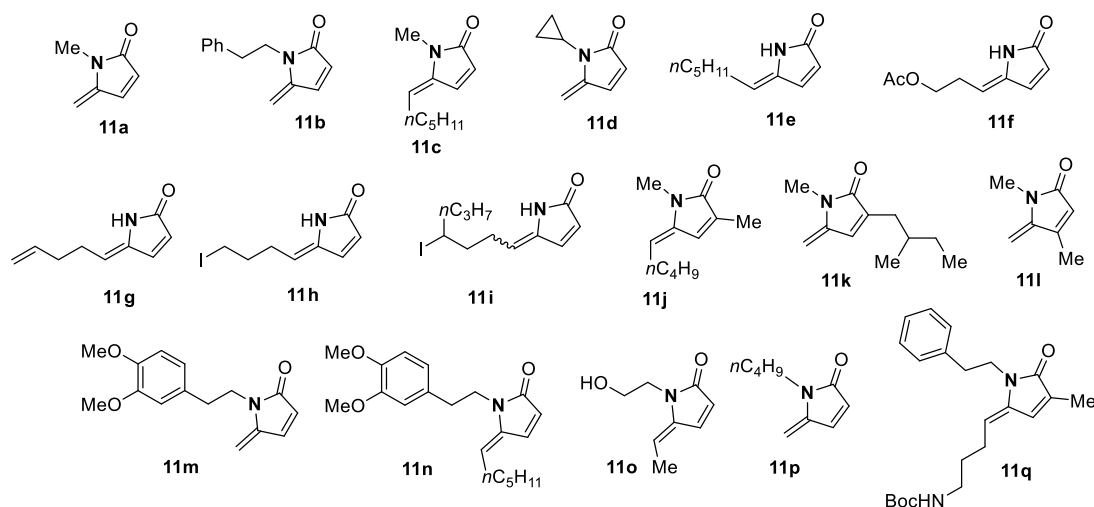


Το προϊόν **3a'** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **3a'** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: (70%, 118 mg).

Για 2.5 mmol αντιδρώντος φουρανίου, απόδοση: 69% (292 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=5.6$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=10.0$ Hz, $J_3=5.8$ Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 150.4, 125.6, 90.0, 38.1, 31.1, 22.8, 20.4, 13.7 ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των υποστρωμάτων τύπου 11



Σε διάλυμα της αντίστοιχης υδρόξυ-λακτάμης **3** (1 equiv) σε CH₂Cl₂ (300 mM), προστέθηκε PTSA.H₂O (0.3 equiv, ή 2 equiv για το **3z** προς **11o**) και η αντίδραση αναδεύτηκε για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (μόνο στην περίπτωση του **3z** η αντίδραση αφέθηκε για 1 ώρα). Μετά τον σχηματισμό του προϊόντος τύπου **11**, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (2 mL, εκτός από την περίπτωση προς **11o** όπου προστέθηκαν 4 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (2× 3 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα προϊόντα τύπου **11** καθαρίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας). Η γεωμετρία E/Z των αντίστοιχων προϊόντων προσδιορίστηκε σύμφωνα με ενώσεις τέτοιου τύπου, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί σε προηγούμενη δουλειά της ομάδας μας.^{99c}

Η ένωση **11h** συντέθηκε σύμφωνα με προηγούμενη δουλειά της ερευνητικής μας ομάδας.^{99c}

1-methyl-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**11a**)

Το προϊόν **11a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3m** (73.7 mg, 0.58 mmol) και PTSA.H₂O (33.1 mg, 0.174 mmol) σε CH₂Cl₂ (1.9 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας

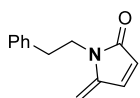


(silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας την ένωση **11a** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 81% (51.2 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **3m** (178 mg, 1.4 mmol) και PTSA.H₂O (79.8 mg, 0.42 mmol) σε CH₂Cl₂ (4.7 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 85% (130 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.89 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 146.4, 136.7, 125.4, 96.1, 25.2 ppm.

5-methylene-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11b)

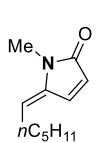


Το προϊόν **11b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3n** (141 mg, 0.65 mmol) και PTSA.H₂O (37.0 mg, 0.195 mmol) σε CH₂Cl₂ (2.2 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **11b** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 92% (119 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **3n** (358 mg, 1.65 mmol) και PTSA.H₂O (94 mg, 0.495 mmol) σε CH₂Cl₂ (5.5 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 90% (296 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.94 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.80 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.82 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.87 (t, *J*=7.7 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 145.2, 138.4, 137.1, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.4, 124.9, 96.3, 40.5, 34.8 ppm.

(E)-5-hexylidene-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11c)

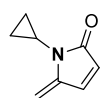


Το προϊόν **11c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3o** (136 mg, 0.69 mmol) και PTSA.H₂O (39.3 mg, 0.207 mmol) σε CH₂Cl₂ (2.3 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **11c** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα E/Z ισομερών με αναλογία 20/1. Απόδοση: 94% (116 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **3o** (335 mg, 1.7 mmol) και PTSA.H₂O (96.9 mg, 0.51 mmol) σε CH₂Cl₂ (5.7 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 90% (274 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, *J*₁=5.9 Hz, *J*₂=0.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*₁=5.9 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 5.38 (td, *J*₁=8.2 Hz, *J*₂=1.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 4H), 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 140.6, 132.0, 124.3, 115.1, 31.2, 29.9, 27.4, 25.2, 22.4, 13.9 ppm.

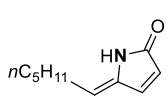
1-cyclopropyl-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11d)



Το προϊόν **11d** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3p** (90.3 mg, 0.59 mmol) και PTSA.H₂O (33.6 mg, 0.177 mmol) σε CH₂Cl₂ (2 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας την ένωση **11d** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 84% (66.9 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.07 (ddd, *J*₁=5.8 Hz, *J*₂=1.6 Hz, *J*₃=0.6 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.86 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 146.6, 136.7, 124.7, 97.5, 20.9, 5.7 (2C) ppm.

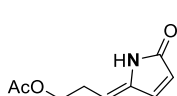
(Z)-5-hexylidene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11e)



Το προϊόν **11e** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3q** (103 mg, 0.56 mmol) και PTSA.H₂O (31.9 mg, 0.168 mmol) σε CH₂Cl₂ (1.9 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το Z ισομερές της ένωσης **11e** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 80% (73.9 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (brs, 1H), 6.91 (dd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 5.28 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.33 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H), 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 138.6, 138.5, 123.6, 118.4, 31.3, 28.8, 27.8, 22.5, 14.0 ppm.

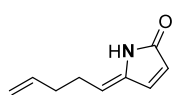
(Z)-3-(5-oxo-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ylidene)propyl acetate (11f)



Το προϊόν **11f** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3r** (110 mg, 0.55 mmol) και PTSA.H₂O (31.3 mg, 0.165 mmol) σε CH₂Cl₂ (1.8 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας την ένωση **11f** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα Z/E ισομερών με αναλογία 16/1. Απόδοση: 82% (81.6 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (brs, 1H), 6.94 (dd, *J*₁=5.6 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*₁=5.6 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 5.25 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.64 (dt, *J*₁=7.9 Hz, *J*₂=6.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 171.0, 140.2, 138.6, 124.4, 111.7, 62.9, 27.3, 20.9 ppm.

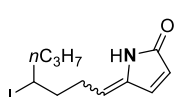
(Z)-5-(pent-4-en-1-ylidene)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**11g**)



Το προϊόν **11g** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3s** (95.2 mg, 0.57 mmol) και PTSA.H₂O (32.5 mg, 0.171 mmol) σε CH₂Cl₂ (1.9 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας το Z ισομερές της ένωσης **11g** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 88% (74.7 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (m, 1H), 6.92 (dd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=1.0 Hz, 1H), 5.82 (ddt, *J*₁=17.0 Hz, *J*₂=10.3 Hz, *J*₃=6.6 Hz, 1H), 5.26 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.07 (dq, *J*₁=17.0 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 2.43 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.27 (q, *J*=6.8 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 138.8, 138.6, 137.1, 123.8, 116.7, 115.8, 33.1, 27.1 ppm.

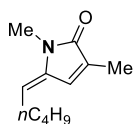
5-(4-iodoheptylidene)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**11i**)



Το προϊόν **11i** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3t** (187 mg, 0.58 mmol) και PTSA.H₂O (33.1 mg, 0.174 mmol) σε CH₂Cl₂ (1.9 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **11i** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα Z/E ισομερών με αναλογία 9.2/1. Απόδοση: 90% (159 mg).

For Z (major) isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (brs, 1H), 6.91 (dd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=1.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J*₁=5.5 Hz, *J*₂=1.1 Hz, 1H), 5.24 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 139.4, 138.5, 124.1, 115.5, 42.5, 39.9, 38.3, 28.0, 22.7, 13.2 ppm.

(E)-1,3-dimethyl-5-pentylidene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**11j**)

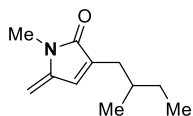


Το προϊόν **11j** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3u** (118 mg, 0.6 mmol) και PTSA.H₂O (34.2 mg, 0.18 mmol) σε CH₂Cl₂ (2 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας το E ισομερές της ένωσης **11j** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 95% (102 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (m, 1H), 5.26 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.96 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)

ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 139.5, 133.7, 126.2, 112.3, 32.4, 27.0, 25.5, 22.1, 13.8, 11.0 ppm.

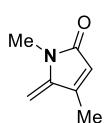
1-methyl-3-(2-methylbutyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11k)



Το προϊόν **11k** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3v** (114 mg, 0.58 mmol) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (33.1 mg, 0.174 mmol) σε CH_2Cl_2 (1.9 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας την ένωση **11k** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 90% (93.4 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (s, 1H), 4.77 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, $J_3=1.3$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J_1=14.7$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, $J_3=1.1$ Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 145.6, 138.2, 130.6, 93.6, 33.5, 32.5, 29.3, 25.3, 19.0, 11.3 ppm.

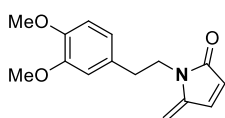
1,4-dimethyl-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11l)



Το προϊόν **11l** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3w** (70.5 mg, 0.5 mmol) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (28.5 mg, 0.15 mmol) σε CH_2Cl_2 (1.7 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας την ένωση **11l** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 92% (56.6 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (m, 1H), 4.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.09 (d, $J=1.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 148.0, 146.6, 121.6, 92.1, 25.3, 11.9 ppm.

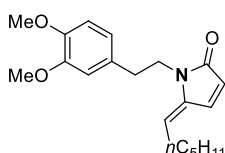
1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11m)



Το προϊόν **11m** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3x** (199 mg, 0.72 mmol) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (41.0 mg, 0.216 mmol) σε CH_2Cl_2 (2.4 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) αποδίδοντας την ένωση **11m** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 90% (168 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.16 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=7.5$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 148.8, 147.6, 145.3, 137.1, 131.0, 125.0, 120.6, 112.0, 111.2, 96.4, 55.8 (2C), 40.7, 34.3 ppm.

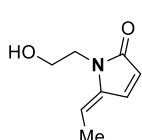
(E)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-hexylidene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11n)



Το προϊόν **11n** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3y** (260 mg, 0.75 mmol) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (42.7 mg, 0.225 mmol) σε CH_2Cl_2 (2.5 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας το Ε ισομερές της ένωσης **11n** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 94% (232 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.76 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.22 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 4H), 0.86 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 148.7, 147.5, 139.2, 132.0, 131.1, 123.9, 120.5, 115.3, 111.9, 111.0, 55.7 (2C), 40.5, 34.5, 31.1, 29.7, 27.4, 22.2, 13.8 ppm.

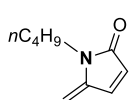
(E)-5-ethylidene-1-(2-hydroxyethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11o)



Το προϊόν **11o** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω; χρησιμοποιώντας το **3z** (115 mg, 0.67 mmol) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (255 mg, 1.34 mmol) σε CH_2Cl_2 (2.2 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1) αποδίδοντας το Ε ισομερές της ένωσης **11o** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 52% (53.3 mg). Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **3z** (229 mg, 1.34 mmol) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (509 mg, 2.68 mmol) σε CH_2Cl_2 (4.5 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 50% (103 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.76 (s, 4H), 1.97 (d, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 140.4, 132.3, 123.8, 110.6, 61.4, 42.1, 13.1 ppm.

1-butyl-5-methylene-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (11p)

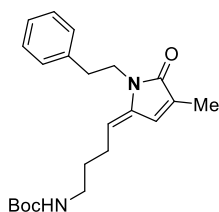


Το προϊόν **11p** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3a'** (118 mg, 0.7 mmol) και PTSA.H₂O (39.9 mg, 0.21 mmol) σε CH₂Cl₂ (2.3 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **11p** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 91% (96.2 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **3a'** (292 mg, 1.72 mmol) και PTSA.H₂O (98.0 mg, 0.516 mmol) σε CH₂Cl₂ (5.7 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 88% (229 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*₁=5.8 Hz, *J*₂=1.2 Hz, 1H), 4.86 (t, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 3.56 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=7.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 145.5, 136.9, 124.9, 96.2, 38.7, 30.7, 20.0, 13.7 ppm.

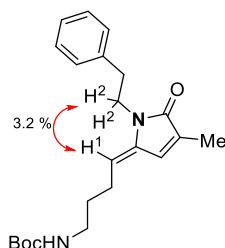
tert-butyl (E)-(4-(4-methyl-5-oxo-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ylidene)butyl) carbamate (11q)



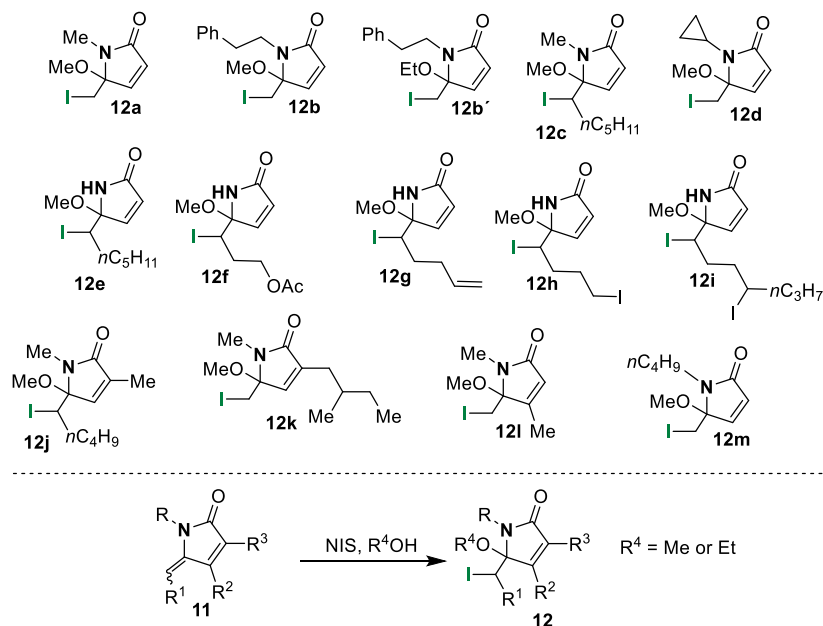
Το προϊόν **11q** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιώντας το **3b'** (194 mg, 0.5 mmol) και PTSA.H₂O (28.5 mg, 0.15 mmol) σε CH₂Cl₂ (1.7 mL). Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **11q** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα E/Z ισομερών με αναλογία 11/1. Απόδοση: 90% (167 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 5.10 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.79 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.84 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.26 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.98 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 155.9, 138.9, 138.7, 133.8, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 126.4, 126.3, 110.9, 79.3, 40.8, 39.9, 35.2, 30.7, 28.4 (3C), 24.7, 11.0 ppm.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE

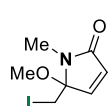


Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των υποστροφμάτων 12



Τα προϊόντα τύπου **11** (0.3 mmol, 32.7 mg για το **11a**, 59.7 mg για το **11b**, 53.7 mg για το **11c**, 40.5 mg για το **11d**, 49.5 mg για το **11e**, 54.3 mg για το **11f**, 44.7 mg για το **11g**, 78.6 mg για το **11h**, 91.5 mg για το **11i**, 53.7 mg για το **11j**, 53.7 mg για το **11k**, 36.9 mg για το **11l** και 45.3 mg για το **11m**) διαλύθηκαν σε MeOH (3 mL) και προστέθηκε NIS (74.2 mg, 0.33 mmol). Για το σχηματισμό του προϊόντος **12b'** η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με την ίδια ποσότητα EtOH. Το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 ώρες απουσία φωτός. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (3 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (2 × 4 mL). Η οργανική φάση εκπλύθηκε με απεσταγμένο νερό (4 mL), ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα προϊόντα τύπου **12** καθαρίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

5-(iodomethyl)-5-methoxy-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**12a**)

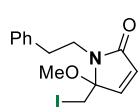


Το προϊόν **12a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1) αποδίδοντας την ένωση **12a** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 78% (62.5 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **11a** (130 mg, 1.19 mmol) και NIS (295 mg, 1.31 mmol) σε MeOH (12 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 71% (226 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.76 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 145.8, 131.2, 93.8, 52.3, 23.0, 5.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{INO}_2$, 267.9829; found, 267.9826.

5-(iodomethyl)-5-methoxy-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**12b**)

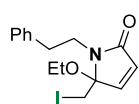


Το προϊόν **12b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **12b** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 80% (85.7 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **11b** (296 mg, 1.49 mmol) και NIS (368 mg, 1.63 mmol) σε MeOH (15 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 75% (398 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.83 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.38 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 146.7, 138.8, 130.9, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 126.6, 94.2, 52.1, 40.6, 34.5, 6.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{INO}_2$, 358.0298; found, 358.0296.

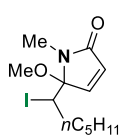
5-ethoxy-5-(iodomethyl)-1-phenethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**12b'**)



Το προϊόν **12b'** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) αποδίδοντας την ένωση **12b'** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 80% (89 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.84 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=6.7$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.35 (ddd, $J_1=13.9$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=5.8$ Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.20 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 147.0, 138.9, 130.4, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 126.5, 93.9, 60.3, 40.5, 34.7, 15.2, 6.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{INO}_2$, 372.0455; found, 372.0451.

5-(1-iodohexyl)-5-methoxy-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12c)

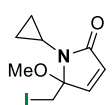


Το προϊόν **12c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **12c** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 14/1. Απόδοση: 72% (72.8 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **11c** (274 mg, 1.53 mmol) και NIS (379 mg, 1.68 mmol) σε MeOH (15 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 70% (361 mg).

Για το κύριο ισομερές: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J_1=11.3$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 5H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 142.7, 132.3, 96.6, 52.6, 37.1, 35.1, 30.7, 29.9, 23.0, 22.3, 13.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{INO}_2$, 338.0611; found, 338.0611.

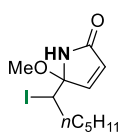
1-cyclopropyl-5-(iodomethyl)-5-methoxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12d)



Το προϊόν **12d** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας την ένωση **12d** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 71% (62.4 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.76 (m, 1H), 0.67 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 146.6, 131.0, 95.3, 51.8, 20.9, 6.2, 4.9, 2.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{INO}_2$, 293.9986; found, 293.9983.

5-(1-iodohexyl)-5-methoxy-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12e)

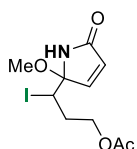


Το προϊόν **12e** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας την ένωση **12e** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 3.4/1. Απόδοση: 73% (70.7 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το κύριο), 6.86 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.72 (brs, 1H για το δευτερεύον), 6.63 (brs, 1H για το κύριο), 6.23 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.21 (dd, $J_1=5.9$ Hz,

$J_2=1.5$ Hz, 1H για το κύριο), 4.14 (dd, $J_1=11.3$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 4.08 (dd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H για το κύριο), 3.20 (s, 3H για το κύριο), 3.19 (s, 3H για το δευτερεύον), 1.81 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.71 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.62 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.33-1.19 (m, 5H για τα δύο ισομερή), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H για το κύριο), 0.86 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (δευτερεύον), 171.0 (κύριο), 148.2 (δευτερεύον), 147.5 (κύριο), 130.0 (δευτερεύον), 129.8 (κύριο), 94.3 (δευτερεύον), 94.2 (κύριο), 51.2 (κύριο), 51.0 (δευτερεύον), 40.7 (κύριο), 39.9 (δευτερεύον), 34.6 (κύριο), 34.1 (δευτερεύον), 30.7 (δευτερεύον), 30.6 (κύριο), 29.6 (κύριο), 29.4 (δευτερεύον), 22.3 (για τα δύο ισομερή), 13.9 (για τα δύο ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{INO}_2$, 324.0455; found, 324.0454.

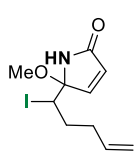
3-iodo-3-(2-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)propyl acetate (**12f**)



Το προϊόν **12f** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **12f** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 3.9/1. Απόδοση: 70% (71.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το κύριο), 6.88 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.42 (brs, 1H για το δευτερεύον), 6.38 (brs, 1H για το κύριο), 6.28 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.26 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το κύριο), 4.36-4.26 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 4.27 (dd, $J_1=11.2$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 4.22 (dd, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H για το κύριο), 4.16-4.10 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 3.22 (s, 3H για τα δύο ισομερή), 2.21-1.98 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 2.05 (s, 3H για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (για τα δύο ισομερή), 170.5 (δευτερεύον), 170.2 (κύριο), 147.6 (δευτερεύον), 146.6 (κύριο), 130.5 (δευτερεύον), 130.3 (κύριο), 93.8 (δευτερεύον), 93.6 (κύριο), 63.8 (κύριο), 63.7 (δευτερεύον), 51.3 (κύριο), 51.1 (δευτερεύον), 35.4 (κύριο), 34.1 (κύριο), 34.0 (δευτερεύον), 33.4 (δευτερεύον), 20.8 (για τα δύο ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{INNaO}_4$, 361.9860; found, 361.9855.

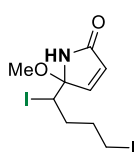
5-(1-iodopent-4-en-1-yl)-5-methoxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12g)



Το προϊόν **12g** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **12g** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 4.5/1. Απόδοση: 78% (71.8 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το κύριο), 6.85 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.48 (brs, 1H για το δευτερεύον), 6.41 (brs, 1H για το κύριο), 6.25 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.23 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H για το κύριο), 5.71 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 5.10 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 5.02 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 4.14 (dd, $J_1=11.5$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 4.08 (dd, $J_1=11.6$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H για το κύριο), 3.21 (s, 3H για τα δύο ισομερή), 2.39 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.11 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.96 (m 1H για το κύριο), 1.90-1.78 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.73 (m, 1H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (δευτερεύον), 170.8 (κύριο), 148.0 (δευτερεύον), 147.3 (κύριο), 136.1 (για τα δύο ισομερή), 130.2 (δευτερεύον), 129.9 (κύριο), 116.4 (για τα δύο ισομερή), 94.2 (δευτερεύον), 94.1 (κύριο), 51.2 (κύριο), 51.0 (δευτερεύον), 39.7 (κύριο), 38.8 (δευτερεύον), 33.7 (κύριο), 33.6 (κύριο), 33.4 (δευτερεύον), 33.2 (δευτερεύον) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{INO}_2$, 308.0142; found, 308.0140.

5-(1,4-diiodobutyl)-5-methoxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12h)

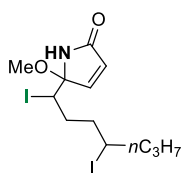


Το προϊόν **12h** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **12h** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 4.5/1. Απόδοση: 71% (89.7 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H για το κύριο), 6.89 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.42 (brs, 1H για το δευτερεύον), 6.33 (brs, 1H για το κύριο), 6.28 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 6.26 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H για το κύριο), 4.14 (dd, $J_1=10.0$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H για το δευτερεύον), 4.07 (dd, $J_1=10.0$ Hz, $J_2=4.1$ Hz, 1H για το κύριο), 3.25-3.19 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 3.23 (s, 3H για το κύριο), 3.22 (s, 3H για το δευτερεύον), 3.16 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.17 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.02-1.91 (m, 2H για το κύριο), 1.90-1.80 (m, 1H για το κύριο και 3H για το δευτερεύον) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (για τα δύο ισομερή),

147.8 (δευτερεύον), 146.9 (κύριο), 130.3 (δευτερεύον), 130.1 (κύριο), 94.0 (δευτερεύον), 93.8 (κύριο), 51.2 (κύριο), 51.0 (δευτερεύον), 38.6 (κύριο), 37.4 (δευτερεύον), 35.5 (κύριο), 34.7 (δευτερεύον), 33.2 (κύριο), 32.9 (δευτερεύον), 5.0 (κύριο), 4.9 (δευτερεύον) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_9H_{14}I_2NO_2$, 421.9108; found, 421.9110.

5-(1,4-diiodoheptyl)-5-methoxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12i)

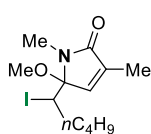


Το προϊόν **12i** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας την ένωση **12i** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα τεσσάρων

διαστερεομερών με αναλογία 4.5/3.7/1/1. Απόδοση: 74% (103 mg).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για ένα ισομερές), 6.95 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για ένα ισομερές), 6.91 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για ένα ισομερές), 6.89 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H για ένα ισομερές), 6.63 (brs, 1H για ένα ισομερές), 6.58 (brs, 1H f για ένα ισομερές), 6.49 (brs, 1H για ένα ισομερές), 6.46 (brs, 1H για ένα ισομερές), 6.28-6.24 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 4.15-4.02 (m, 2H για όλα τα ισομερή), 3.22 (s, 3H για δύο ισομερή), 3.21 (s, 3H για δύο ισομερή), 2.10 (m, 2H για όλα τα ισομερή), 1.98-1.70 (m, 3H για όλα τα ισομερή), 1.65 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.55 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 1.40 (m, 1H για όλα τα ισομερή), 0.93-0.90 (m, 3H για όλα τα ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (1C για δύο ισομερή), 170.6 (1C για δύο ισομερή), 147.9 (1C για δύο ισομερή), 147.0 (1C για ένα ισομερές), 146.9 (1C για ένα ισομερές), 130.3 (1C για ένα ισομερές), 130.2 (1C για ένα ισομερές), 130.1 (1C για δύο ισομερή), 94.1 (1C για δύο ισομερή), 93.9 (1C για δύο ισομερή), 51.2 (1C για δύο ισομερή), 51.1 (1C για ένα ισομερές), 51.0 (1C για ένα ισομερές), 42.8 (1C για δύο ισομερή), 42.6 (1C για δύο ισομερή), 41.2 (1C για ένα ισομερές), 41.0 (1C για ένα ισομερές), 39.8 (1C για δύο ισομερή), 39.5 (1C για δύο ισομερή), 39.1 (1C για ένα ισομερές), 38.3 (1C για ένα ισομερές), 37.8 (1C για ένα ισομερές), 37.7 (1C για ένα ισομερές), 37.2 (1C για δύο ισομερή), 35.4 (1C για ένα ισομερές), 34.7 (1C για ένα ισομερές), 34.6 (1C για ένα ισομερές), 33.8 (1C για ένα ισομερές), 22.7 (1C για δύο ισομερή), 22.6 (1C για δύο ισομερή), 13.2 (1C για όλα τα ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{20}I_2NO_2$, 463.9578; found, 463.9579.

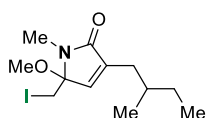
5-(1-iodopentyl)-5-methoxy-1,3-dimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12j)



Το προϊόν **12j** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **12j** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 16/1. Απόδοση: 92% (93 mg).

Για το κύριο ισομερές: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (q, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J_1=11.3$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.01 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 141.2, 135.1, 94.9, 52.5, 38.3, 35.0, 32.5, 23.2, 21.8, 13.9, 10.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{INO}_2$, 338.0612; found, 338.0610.

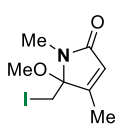
5-(iodomethyl)-5-methoxy-1-methyl-3-(2-methylbutyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (12k)



Το προϊόν **12k** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1 \rightarrow 8:1) αποδίδοντας την ένωση **12k** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 1/1. Απόδοση: 90% (91 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 3.43 (d, $J=10.7$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 3.28 (d, $J=10.7$ Hz, 1H για τα δύο ισομερή), 3.03 (s, 3H για τα δύο ισομερή), 2.74 (s, 3H για τα δύο ισομερή), 2.36 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.15 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.72 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.42 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.19 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 0.90 (m, 6H για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (1C για ένα ισομερές), 170.0 (1C για ένα ισομερές), 143.4 (1C για τα δύο ισομερή), 138.2 (1C για τα δύο ισομερή), 92.0 (1C για τα δύο ισομερή), 52.0 (1C για τα δύο ισομερή), 33.3 (1C για ένα ισομερές), 33.2 (1C για ένα ισομερές), 32.3 (1C για τα δύο ισομερή), 29.3 (1C για τα δύο ισομερή), 23.1 (1C για τα δύο ισομερή), 19.1 (1C για τα δύο ισομερή), 11.3 (1C για ένα ισομερές), 11.2 (1C για ένα ισομερές), 6.4 (1C για ένα ισομερές), 6.3 (1C για ένα ισομερές) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{INO}_2$, 338.0612; found, 338.0609.

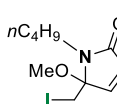
5-(iodomethyl)-5-methoxy-1,4-dimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**12l**)



Το προϊόν **12l** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 7:1) αποδίδοντας την ένωση **12l** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 88% (74.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (m, 1H), 3.38 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (d, $J=1.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 154.1, 126.7, 94.9, 52.2, 23.0, 11.5, 3.7 ppm. HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{INO}_2$, 281.9986; found, 281.9984.

1-butyl-5-(iodomethyl)-5-methoxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**12m**)

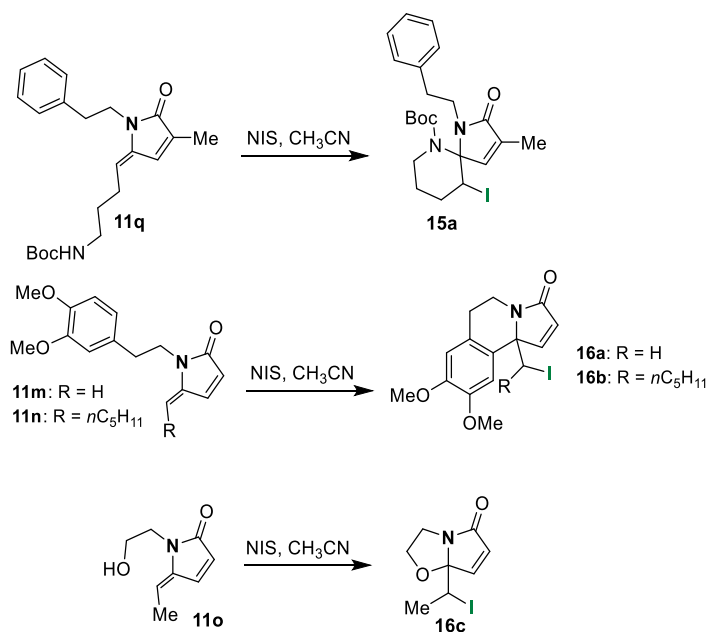


Το προϊόν **12m** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **12m** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 76% (70.4 mg).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και για **11p** (229 mg, 1.51 mmol) και NIS (374 mg, 1.66 mmol) σε MeOH (15 mL). Σε αυτή την περίπτωση, απόδοση: 72% (336 mg).

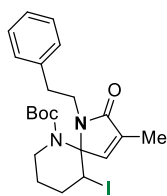
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, $J_3=5.6$ Hz, 1H), 3.10 (ddd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2=10.3$ Hz, $J_3=5.8$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 146.3, 130.9, 94.3, 52.0, 38.4, 30.6, 20.5, 13.6, 6.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{INO}_2$, 310.0298; found, 310.0292.

Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των υποστρωμάτων 15a και 16a-c



Σε διάλυμα των ενώσεων τύπου **11** (0.3 mmol, 111 mg για το **11q**, 77.7 mg για το **11m**, 98.7 mg για το **11n** και 45.9 mg για το **11o**) σε άνυδρο CH₃CN (3 mL) προστέθηκε NIS (74.2 mg, 0.33 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε απουσία φωτός για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (εκτός από την περίπτωση του **11n**, όπου η αντίδραση αναδεύτηκε για 24 ώρες). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (3 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (2 × 4 mL). Η οργανική φάση εκκλύθηκε με απεσταγμένο νερό (4 mL), ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα προϊόντα τύπου **15** και **16** καθαρίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

tert-butyl 10-iodo-3-methyl-2-oxo-1-phenethyl-1,6-diazaspiro[4.5]dec-3-ene-6-carboxylate (**15a**)



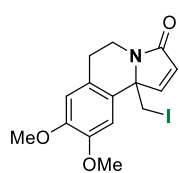
Το προϊόν **15a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1) αποδίδοντας την ένωση **15a** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 18/1. Απόδοση: 81% (121 mg).

For major isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.49 (q, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J*₁=13.3 Hz, *J*₂=5.0 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.59 (ddd, *J*₁=13.8 Hz, *J*₂=9.0 Hz, *J*₃=4.8 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.21 (tt, *J*₁=13.7 Hz,

$J_2=8.0$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J=1.7$ Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.33 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 154.4, 139.3, 138.5, 137.2, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 81.2, 79.8, 41.8, 41.4, 34.2, 33.2, 31.2, 28.2 (3C), 25.4, 10.5 ppm. HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_3$, 497.1296; found, 497.1293.

10b-(iodomethyl)-8,9-dimethoxy-6,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(5H)-one

(16a)

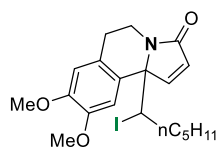


Το προϊόν **16a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας την ένωση **16a** ως καφέ έλαιο. Απόδοση: 80% (92.4 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.27 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=11.8$ Hz, $J_3=4.8$ Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.65 (dd, $J_1=16.2$ Hz, $J_2=4.0$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 150.1, 148.9, 147.8, 127.9, 125.9, 125.3, 112.3, 109.4, 66.1, 56.2, 55.9, 34.1, 28.7, 11.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{INO}_3$, 386.0248; found, 386.0250.

10b-(1-iodohexyl)-8,9-dimethoxy-6,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolin-3(5H)-one

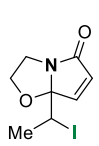
(16b)



Το προϊόν **16b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 \rightarrow 1:1) αποδίδοντας την ένωση **16b** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερεομερών με αναλογία 18/1. Απόδοση: 40% (54.6 mg).

Για το κύριο ισομερές: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.26 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J_1=11.3$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J_1=13.6$ Hz, $J_2=7.7$ Hz, $J_3=2.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (ddd, $J_1=13.6$ Hz, $J_2=9.7$ Hz, $J_3=6.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.81 (ddd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, $J_3=2.8$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 5H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 148.9, 148.8, 147.5, 127.9 (2C), 126.2, 112.0, 109.6, 70.5, 56.3, 55.8, 43.4, 35.1, 34.5, 30.7, 30.3, 27.9, 22.4, 13.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{INO}_3$, 456.1030; found, 456.1029.

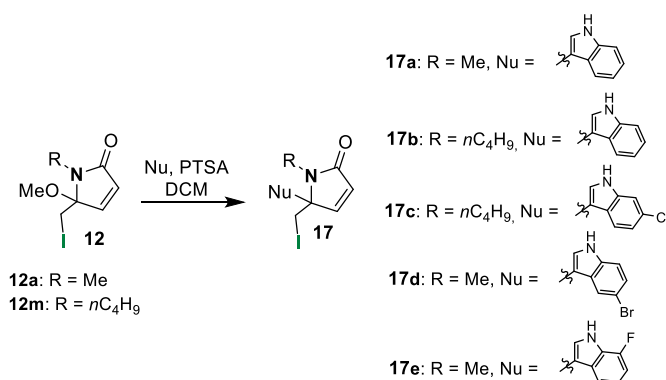
7a-(1-iodoethyl)-2,3-dihydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(7aH)-one (**16c**)



Το προϊόν **16c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 15:1 → 10:1) αποδίδοντας την ένωση **16c** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερεομερών με αναλογία 16/1. Απόδοση: 40% (33.5 mg).

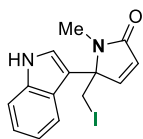
Για το κύριο ισομερές: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.00 (ddd, $J_1=11.5$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, $J_3=2.1$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J_1=9.7$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, $J_3=6.6$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J_1=11.5$ Hz, $J_2=9.7$ Hz, $J_3=6.9$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 150.0, 129.5, 103.2, 70.4, 44.8, 27.3, 23.1 ppm.

Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των υποστρωμάτων τύπου **17**



Σε διάλυμα των ενώσεων **12** (0.3 mmol, 80 mg για το **12a** και 92.6 mg για το **12m**) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (6 mL) προστέθηκαν το κατάλληλο πυρηνόφιλο (0.45 mmol, 47 mg ινδόλιο, 68 mg 6-χλώρο-ινδόλιο, 88.2 mg 5-βρώμο-ινδόλιο και 60.8 mg 7-φθόρο-ινδόλιο) και $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (85.5 mg, 0.45 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (6 mL). Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 (2×4 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Τα προϊόντα τύπου **17** καθарίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

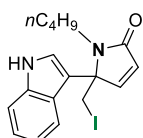
5-(1H-indol-3-yl)-5-(iodomethyl)-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (17a)



Το προϊόν **17a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, ξεκινώντας από το **12a** και χρησιμοποιώντας το ινδόλιο σαν πυρηνόφιλο. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 8:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **17a** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 74% (78.1 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (brs, 1H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J_1=10.6$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J_1=10.6$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=1.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 150.8, 136.5, 127.4, 124.6, 123.0, 122.9, 120.6, 119.5, 111.7, 109.2, 67.3, 24.4, 8.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}$, 353.0145; found, 353.0145.

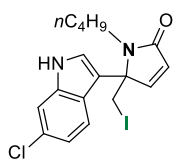
1-butyl-5-(1H-indol-3-yl)-5-(iodomethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (17b)



Το προϊόν **17b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, ξεκινώντας από το **12m** και χρησιμοποιώντας το ινδόλιο σαν πυρηνόφιλο. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 8:1 → 4:1) αποδίδοντας την ένωση **17b** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 70% (82.7 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (brs, 1H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, $J=5.8$, 1H), 6.42 (d, $J=5.8$, 1H), 4.07 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.73 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 151.7, 136.5, 127.6, 124.7, 123.1, 122.9, 120.5, 119.9, 111.5, 109.8, 67.9, 40.2, 30.4, 20.6, 13.6, 9.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{IN}_2\text{O}$, 395.0615; found, 395.0614.

1-butyl-5-(6-chloro-1H-indol-3-yl)-5-(iodomethyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (17c)

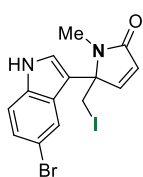


Το προϊόν **17c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, ξεκινώντας από το **12m** και χρησιμοποιώντας το 6-χλώρο-ινδόλιο σαν πυρηνόφιλο. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 8:1 → 4:1) αποδίδοντας την ένωση **17c** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 67% (86 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (brs, 1H), 7.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.43 (d,

$J=5.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.14 (ddd, $J_1=14.2$ Hz, $J_2=10.1$ Hz, $J_3=5.9$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J_1=14.2$ Hz, $J_2=10.0$ Hz, $J_3=5.9$ Hz, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.73 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 151.6, 136.9, 129.0, 127.7, 123.8, 123.3, 121.3, 120.8, 111.5, 110.1, 67.7, 40.1, 30.4, 20.6, 13.5, 9.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClIN}_2\text{O}$, 429.0225; found, 429.0221.

5-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-5-(iodomethyl)-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (17d)

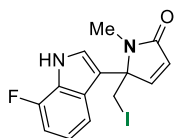


Το προϊόν **17d** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, ξεκινώντας από το **12a** και χρησιμοποιώντας το 5-βρώμο-ινδόλιο σαν πυρηνόφιλο. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 8:1 →

2:1) αποδίδοντας την ένωση **17d** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 85% (110 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (brs, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 150.9, 135.3, 127.6, 126.2, 125.8, 124.4, 121.7, 113.7, 113.4, 108.4, 67.2, 24.4, 8.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrIN}_2\text{O}$, 430.9250; found, 430.9254.

5-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)-5-(iodomethyl)-1-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (17e)

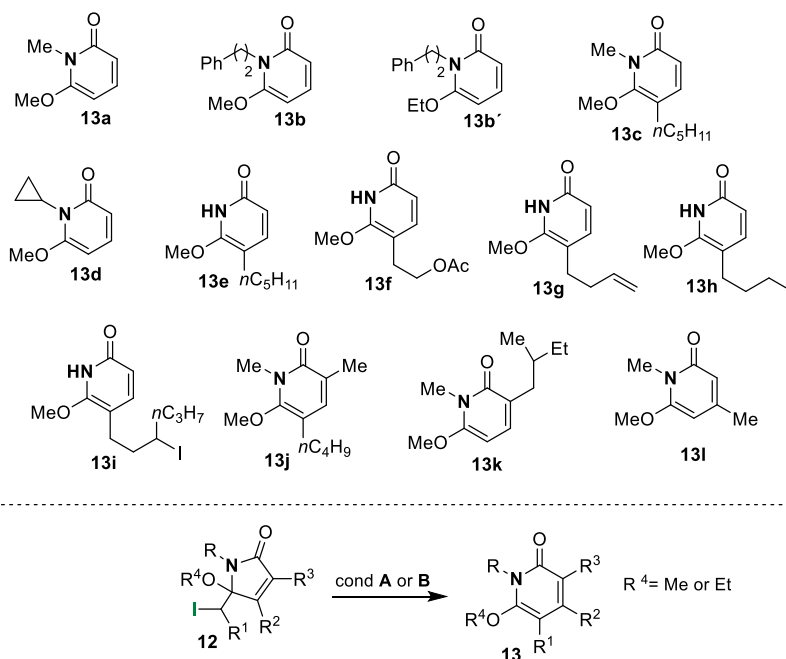


Το προϊόν **17e** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω, ξεκινώντας από το **12a** και χρησιμοποιώντας το 7-φθόρο-ινδόλιο σαν πυρηνόφιλο. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη

χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 8:1 → 2:1) αποδίδοντας την ένωση **17e** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 80% (88.8 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (brs, 1H), 7.32 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=4.9$ Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.44 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 150.8, 149.6 (d, $J=245.3$ Hz), 128.0 (d, $J=5.0$ Hz), 127.4, 125.2 (d, $J=13.7$ Hz), 124.0, 120.7 (d, $J=6.2$ Hz), 115.1 (d, $J=3.6$ Hz), 109.7 (d, $J=2.0$ Hz), 107.5 (d, $J=15.8$ Hz), 67.3, 24.4, 8.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FIN}_2\text{O}$, 371.0051; found, 371.0050.

Γενική πειραματική διαδικασία για την φωτοκαταλυτική αναδιάταξη των ενώσεων τύπου **12** προς τις 2-πυριδόνες τύπου **13**



Conditions A: 0.5% [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, 4 equiv DIPEA, EtOH (0,1 M), blue LEDs, 6 h
Conditions B: 5% EY.Na₂, 4 equiv DIPEA, EtOH (0,05 M), blue LEDs , 24 h

Σε διάλυμα των ενώσεων τύπου **12** (0.2 mmol, 53.4 mg για το **12a**, 71.4 mg για το **12b**, 67.4 mg για το **12c**, 58.6 mg για το **12d**, 64.6 mg για το **12e**, 67.8 mg για το **12f**, 61.4 mg για το **12g**, 84.2 mg για το **12h**, 92.6 mg για το **12i**, 67.4 mg για το **12j**, 67.4 mg για το **12k** και 56.2 mg για το **12l**) σε άνυδρη EtOH (2 mL, 100 mM για τις συνθήκες A και 4 mL, 50 mM για τις συνθήκες B), προστέθηκε ο κατάλληλος φωτοκαταλύτης (0.5%, 0.9 mg, 0.001 mmol για το [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ = **PC1** υπό συνθήκες A ή 5%, 6.9 mg, 0.01 mmol για το EY.Na₂ = **PC2** υπό συνθήκες B). Το διάλυμα απαερώνεται με ήπια ροή αργού (φυσαλίδες) για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται DIPEA (139 μL, 0.8 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m), μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ¹H-NMR. Στην περίπτωση των προϊόντων **13j** και **13k**, η αντίδραση θερμάνθηκε στους 80 °C (υπό συνθήκες A ή B) και στην περίπτωση του **13l**, η αντίδραση θερμάνθηκε στους 100 °C (υπό συνθήκες A ή B). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε 6 ώρες υπό συνθήκες A ή 24 ώρες υπό συνθήκες B. Εξαιρέση αποτελεί το προϊόν **13b'** όπου η αντίδραση αφέθηκε για 48 ώρες υπό συνθήκες B, τα προϊόντα **13h** και **13i** όπου η αντίδραση αφέθηκε για 10 ώρες υπό συνθήκες B και τα προϊόντα **13j**, **13k** και **13l** όπου η αντίδραση αφέθηκε για 8 ώρες υπό συνθήκες A ή B. Το

διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα τύπου **13** καθαρίζονται με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

Στην αντίδραση προς τα προϊόντα **13b**, **13c**, **13d** και **13e** το ανηγμένο παραπροϊόν τύπου **14** σχηματίστηκε σε ποσοστό 6-9% σε σχέση με το επιθυμητό προϊόν **13**.

Στην αντίδραση προς τα προϊόντα **13f**, **13g**, **13h** και **13i** δεν παρατηρήθηκε καθόλου το παραπροϊόν τύπου **14**.

Στην αντίδραση προς το προϊόν **13j** το ανηγμένο παραπροϊόν τύπου **14** σχηματίστηκε σε ποσοστό 20% σε σχέση με το επιθυμητό προϊόν **13j**.

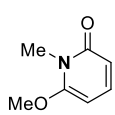
Στην αντίδραση προς το προϊόν **13k** το ανηγμένο παραπροϊόν τύπου **14** σχηματίστηκε σε ποσοστό 50% σε σχέση με το επιθυμητό προϊόν **13k**.

Στην αντίδραση προς το προϊόν **13l** το ανηγμένο παραπροϊόν τύπου **14** σχηματίστηκε σε ποσοστό 65% σε σχέση με το επιθυμητό προϊόν **13l**.

Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε και για μεγαλύτερη ποσότητα λακτάμης της τάξης του 1.0 mmol. Για την λακτάμη **12b** (357 mg) και **12c** (337 mg) σε EtOH (100 mM υπό συνθήκες A, 10 mL ή 50 mM υπό συνθήκες B, 20 mL), παρουσία DIPEA (4 mmol). Αποδόσεις: για το **13b** 67% (153 mg) υπό συνθήκες A και 70% (163 mg) υπό συνθήκες B, για το **13c** 76% (159 mg) υπό συνθήκες A και 71% (148 mg) υπό συνθήκες B.

Επίσης, συντέθηκαν βρωμίδια ανάλογα των ιωδιδίων τύπου **12** και χρησιμοποιήθηκαν υπό τις φωτοκαταλυτικές συνθήκες A ή B. Δεν παρατηρήθηκε η επιθυμητή αναδιάταξη ξεκινώντας από τα ανάλογα βρωμίδια παρουσία του φωτοκαταλύτη εωσίνη (συνθήκες B), ενώ παρουσία του φωτοκαταλύτη ιριδίου (συνθήκες A) η απόδοση ήταν χαμηλότερη (<45%) και σχηματίστηκε πλήθος παραπροϊόντων.

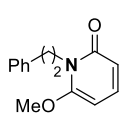
6-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one (**13a**)



Το προϊόν **13a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1 → 0:1) αποδίδοντας την ένωση **13a** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 88% (24.5 mg, υπό συνθήκες A) ή 75% (20.8 mg, υπό συνθήκες B).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, *J*₁=9.0 Hz, *J*₂=7.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 157.7, 139.4, 110.8, 83.7, 56.4, 27.7 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ calcd for C₇H₁₀N-O₂, 140.0706; found, 140.0703.

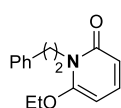
6-methoxy-1-phenethylpyridin-2(1H)-one (13b)



Το προϊόν **13b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **13b** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 70% (32.1 mg, υπό συνθήκες A) ή 80% (36.6 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.22 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 157.5, 139.7, 138.9, 128.9 (2C), 128.3 (2C), 126.3, 111.2, 83.8, 56.3, 42.5, 34.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, 230.1176; found, 230.1178.

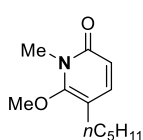
6-ethoxy-1-phenethylpyridin-2(1H)-one (13b')



Το προϊόν **13b'** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **13b'** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 75% (36.5 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 6.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.91 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 156.7, 139.6, 139.0, 129.0 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 111.0, 84.3, 65.2, 42.5, 34.4, 14.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 244.1332; found, 244.1329.

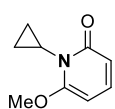
6-methoxy-1-methyl-5-pentylpyridin-2(1H)-one (13c)



Το προϊόν **13c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 \rightarrow 1:2) αποδίδοντας την ένωση **13c** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 89% (37.2 mg, υπό συνθήκες A) ή 83% (34.7 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.90 (t, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 153.9, 141.9, 115.6, 108.6, 61.4, 31.5, 30.0, 28.8, 27.7, 22.5, 14.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 210.1489; found, 210.1491.

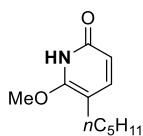
1-cyclopropyl-6-methoxy-2(1H)-pyridin-1(1H)-one (13d)



Το προϊόν **13d** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **13d** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 80% (26.4 mg, υπό συνθήκες A) ή 75% (24.8 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.81 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 159.6, 139.4, 111.9, 83.5, 56.3, 25.0, 9.3 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 166.0863; found, 166.0863.

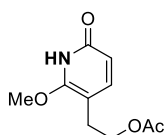
6-methoxy-5-pentylpyridin-2(1H)-one (13e)



Το προϊόν **13e** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **13e** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 87% (33.9 mg, υπό συνθήκες A) ή 85% (33.2 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 159.3, 141.6, 116.3, 99.5, 53.8, 31.5, 29.1, 28.7, 22.5, 14.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 196.1332; found, 196.1334.

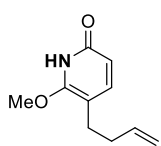
2-(2-methoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)ethyl acetate (13f)



Το προϊόν **13f** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθарίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **13f** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 92% (38.8 mg, υπό συνθήκες A) ή 82% (34.6 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 160.5, 160.0, 142.5, 111.4, 99.5, 63.5, 53.7, 28.6, 21.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4$, 212.0917; found, 212.0917.

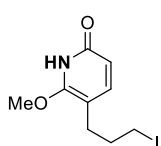
5-(but-3-en-1-yl)-6-methoxy-pyridin-2(1H)-one (**13g**)



Το προϊόν **13g** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **13g** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 90% (32.2 mg, υπό συνθήκες A) ή 85% (30.4 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.83 (ddt, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=10.3$ Hz, $J_3=6.6$ Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.96 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.29 (q, $J=7.3$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 159.2, 141.6, 138.2, 115.4, 114.8, 99.2, 53.6, 33.5, 28.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$, 180.1019; found, 180.1020.

5-(3-iodopropyl)-6-methoxy-pyridin-2(1H)-one (**13h**)

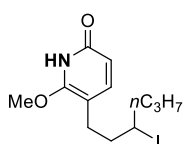


Το προϊόν **13h** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 3:1) αποδίδοντας την ένωση **13h** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 68% (39.8 mg, υπό συνθήκες B).

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε παρουσία PC1, σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία και το φάσμα ^1H -NMR του μίγματος της αντίδρασης έδειξε τον σχηματισμό **13h** και **13h'** σε αναλογία 2/1 (Σχήμα 3.17).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.05 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 159.3, 141.9, 114.1, 99.1, 53.6, 32.9, 29.7, 6.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{INO}_2$, 293.9986; found, 293.9986.

5-(3-iodohexyl)-6-methoxy-pyridin-2(1H)-one (**13i**)

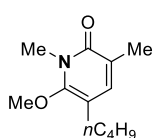


Το προϊόν **13i** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1) αποδίδοντας την ένωση **13i** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 75% (50.2 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 6.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.75 (ddd, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, $J_3=5.0$ Hz, 1H), 2.57 (ddd,

$J_1=14.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, $J_3=6.7$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 159.3, 141.8, 114.5, 99.2, 53.6, 42.6, 40.0, 39.5, 29.1, 22.7, 13.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{INO}_2$, 336.0455; found, 336.0457.

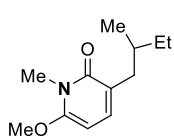
5-butyl-6-methoxy-1,3-dimethylpyridin-2(1H)-one (13j)



Το προϊόν **13j** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1 → 3:1) αποδίδοντας την ένωση **13j** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 65% (27.2 mg, υπό συνθήκες A) ή 70% (29.3 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.37 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 151.7, 139.2, 124.3, 107.8, 61.4, 32.6, 29.0, 27.4, 22.4, 16.9, 13.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 210.1489; found, 210.1494.

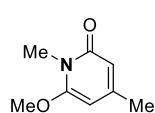
6-methoxy-1-methyl-3-(2-methylbutyl)pyridin-2(1H)-one (13k)



Το προϊόν **13k** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1 → 6:1) αποδίδοντας την ένωση **13k** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 39% (16.3 mg, υπό συνθήκες A) ή 40% (16.7 mg, υπό συνθήκες B).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.50 (dd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 155.8, 137.2, 122.5, 82.7, 56.1, 38.1, 33.5, 29.4, 27.9, 19.0, 11.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 210.1489; found, 210.1490.

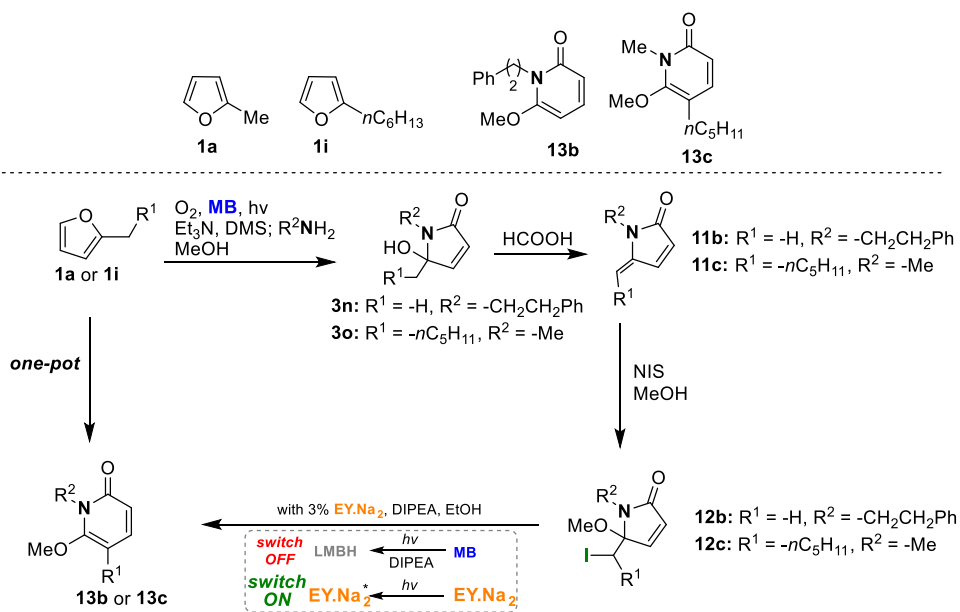
6-methoxy-1,4-dimethylpyridin-2(1H)-one (**13l**)



Το προϊόν **13l** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **13l** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 30% (9.2 mg, υπό συνθήκες A) ή 31% (9.5 mg, υπό συνθήκες B).

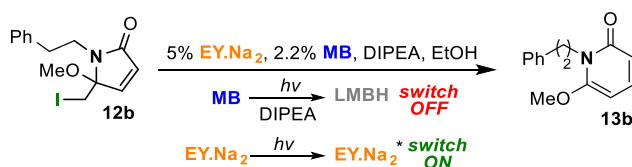
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (s, 1H), 5.36 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 156.9, 151.1, 110.1, 86.1, 56.2, 27.5, 21.8 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 154.0863; found, 154.0863.

One pot σύνθεση των 2-πυριδονών **13b** και **13c** από τα αντίστοιχα φουράνια **1a** και **1i** χωρίς καθαρισμό των ενδιάμεσων



Το κατάλληλο υποκατεστημένο φουράνιο τύπου **1** (0.3 mmol, 26.6 μL για το **1a** και 45.6 mg για το **1i**) διαλύθηκε σε MeOH (4 mL, 75 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες μπλε του μεθυλενίου ως φωτοευαίσθητοποιητή (0.19 mg, 0.0006 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολουθήθηκε με ^1H -NMR στην περίπτωση του **1a** ή με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος στην περίπτωση του **1i**. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (2.5 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Et_3N (2.5 μL , 0.018

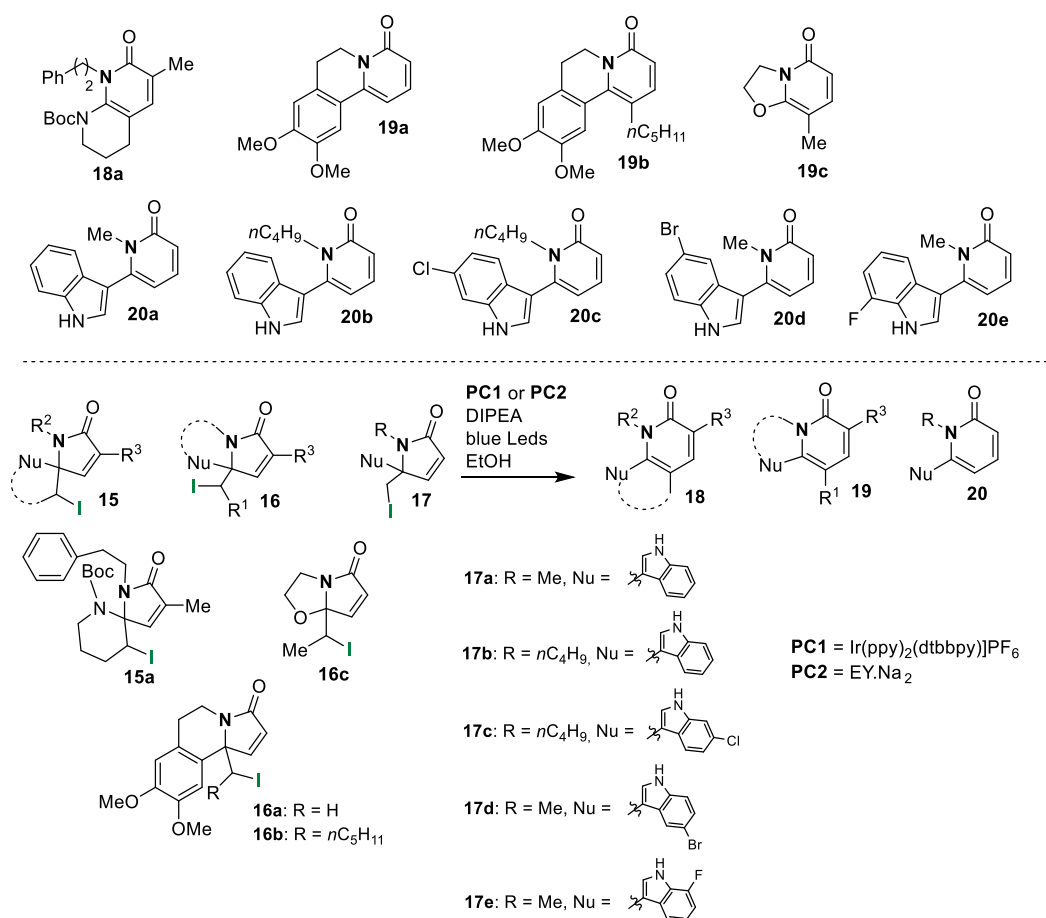
mmol) ακολουθούμενη από Me₂S (88 μL, 1.2 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (40 λεπτά), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε μια επιπλέον ποσότητα μπλε του μεθυλενίου (1.9 mg, 0.02 mmol) ακολουθούμενη από την αντίστοιχη αμίνη (0.3 mmol, 37.7 μL 2-φαιλαιθυλαμίνης προς **3n** ή 0.45 mmol, 40 μL 11.6 M υδατικού διαλύματος μεθυλαμίνης προς **3o**) και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 3 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ¹H-NMR, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης της υδρόξυ-λακτάμης τύπου **3** (**3n** ή **3o**) διαλύθηκε σε HCOOH (0.3 mL) και αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αφυδάτωσης (30 λεπτά), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και ¹H-NMR, το HCOOH συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το μίγμα της αντίδρασης των προϊόντων τύπου **11** διαλύθηκε σε MeOH (2 mL) και προστέθηκε NIS (45 mg, 0.2 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε απουσία φωτός για 3 ώρες μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ¹H-NMR. Έπειτα, η MeOH συμπυκνώθηκε υπό κενό και το μίγμα της αντίδρασης των προϊόντων τύπου **12** (**12b** ή **12c**) διαλύθηκε σε άνυδρη EtOH (4 mL). Στο διάλυμα προστέθηκε EY.Na₂ (3%, 0.009 mmol, 6.2 mg) σε θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα απαερώθηκε με ήπια ροή αργού (φουσαλίδες) για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού προστίθεται DIPEA (139 μL, 0.8 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m), μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ¹H-NMR. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (24 ώρες), το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό και τα προϊόντα τύπου **13** (**13b** ή **13c**) καθαρίζονται με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας). Απόδοση: για το **13b**, 53% (36.4 mg) και για το **13c**, 56% (35.1 mg).



Σε επόμενο πείραμα η ένωση **12b** (0.2 mmol), η οποία είχε καθαριστεί πρώτα με στήλη χρωματογραφίας, υποβλήθηκε στις φωτοκαταλυτικές συνθήκες B παρουσία 2.2% MB (1.4 mg). Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με φάσμα ¹H-NMR κάθε 1 ώρα, όπου παρατηρήθηκε πως ο ρυθμός προόδου της αντίδρασης αυξήθηκε μόνο μετά τον αποχρωματισμό του MB (1 ώρα). Σε αυτή την περίπτωση η αντίδραση προς το σχηματισμό του **13b** ολοκληρώθηκε μετά

από 30 ώρες (αντί για 24 ώρες υπό τις κλασικές συνθήκες B). Αυτό το πείραμα αποδεικνύει πως το MB αναστέλλει την επιθυμητή αντίδραση (αναδιάταξη), γι' αυτό και είναι απαραίτητη η απενεργοποίηση του πρώτου φωτοκαταλύτη (αποχρωματισμός) έτσι ώστε να προχωρήσει το δεύτερο φωτοκαταλυτικό στάδιο. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενο αποτέλεσμα της ερευνητικής μας ομάδας, όπου το MB συμπεριφέρεται παρόμοια όταν συνυπάρχει με τον φωτοκαταλύτη Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆.¹²¹

Γενική πειραματική διαδικασία για την φωτοκαταλυτική σύνθεση των 2-πυριδονών τύπου 18-20

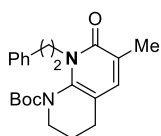


Σε διάλυμα των ενώσεων τύπου **15** ή **16** ή **17** (0.2 mmol, 99.2 mg για το **15a**, 77 mg για το **16a**, 91 mg για το **16b**, 55.8 mg για το **16c**, 70.4 mg για το **17a**, 78.8 mg για το **17b**, 85.6 mg για το **17c**, 86 mg για το **17d** και 74 mg για το **17e**) σε άνυδρη EtOH (2 mL, 100 mM για την περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC1 ή 4 mL, 50 mM για την περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC2) προστέθηκε ο αντίστοιχος φωτοκαταλύτης (PC1: 0.5%, 0.9 mg, 0.001 mmol προς **18a** και **19c** ή PC2: 5%, 6.9 mg, 0.01 mmol προς **19b** και **19c** ή PC2: 7%, 9.1 mg, 0.014 mmol προς **18a**, **19a** και **20a-20e**). Το διάλυμα

απαερόνεται με ήπια ροή αργού (φουσαλίδες) για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται DIPEA (139 μ L, 0.8 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m), μέχρι την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα $^1\text{H-NMR}$. Μετά τον σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων (στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC1: 3 ώρες προς **18a** και **19c** και στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC2: 5 ώρες προς **19b**, 8 ώρες προς **19c**, 60 ώρες προς **18a**, **19a**, **20a-20e**), το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό και τα προϊόντα 2-πυριδόνες (**18 – 20**) καθαρίζονται με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

Στις αντιδράσεις αυτές δεν παρατηρήθηκε καθόλου το ανηγμένο προϊόν τύπου **14**.

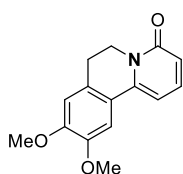
tert-butyl 6-methyl-7-oxo-8-phenethyl-3,4,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine-1(2H)-carboxylate (18a)



Το προϊόν **18a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 \rightarrow 1:2) αποδίδοντας την ένωση **18a** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 90% (66.2 mg, στην περίπτωση όπου χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC1) ή 88% (64.8 mg, στην περίπτωση όπου χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC2).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.59 (ddd, $J_1=12.2$ Hz, $J_2=7.5$ Hz, $J_3=4.1$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 154.2, 139.0, 138.9, 137.9, 129.0 (2C), 128.3 (2C), 126.7, 126.2, 108.0, 82.2, 45.5, 44.6, 34.1, 28.1 (3C), 23.7, 22.4, 17.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$, 369.2173; found, 369.2173.

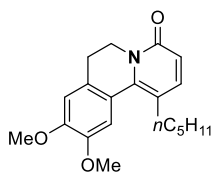
9,10-dimethoxy-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-4-one (19a)



Το προϊόν **19a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1 \rightarrow 0:1) αποδίδοντας την ένωση **19a** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 61% (31.4 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.91 (t, $J=6.5$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 151.1, 148.5, 143.6, 139.2, 128.9, 121.3, 117.3, 110.4, 108.1, 102.5, 56.2, 56.1, 39.5, 27.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3$, 258.1125; found, 258.1124.

9,10-dimethoxy-1-pentyl-6,7-dihydro-4H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-4-one (19b)

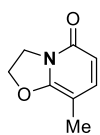


Το προϊόν **19b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 \rightarrow 1:2) αποδίδοντας την ένωση **19b** ως κίτρινο έλαιο.

Απόδοση: 60% (39.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 149.9, 147.0, 142.4, 140.5, 131.9, 122.0, 118.2, 116.9, 112.0, 110.2, 56.0 (2C), 40.8, 32.7, 31.9, 31.2, 28.7, 22.6, 14.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$, 328.1907; found, 328.1911.

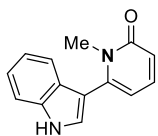
8-methyl-2,3-dihydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (19c)



Το προϊόν **19c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 1:1 \rightarrow 0:1) αποδίδοντας την ένωση **19c** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 87% (26.3 mg, στην περίπτωση όπου χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC1) ή 86% (26 mg στην περίπτωση όπου χρησιμοποιήθηκε ο φωτοκαταλύτης PC2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 153.7, 145.4, 110.0, 92.6, 67.8, 44.1, 12.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$, 152.0706; found, 152.0707.

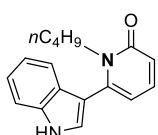
6-(1H-indol-3-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-one (20a)



Το προϊόν **20a** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **20a** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 72% (32.3 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (brs, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.63 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 144.5, 138.7, 135.8, 126.1, 124.3, 123.1, 121.1, 119.7, 118.2, 112.1, 111.8, 109.1, 34.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$, 225.1022; found, 225.1018.

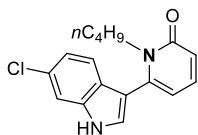
1-butyl-6-(1H-indol-3-yl)pyridin-2(1H)-one (20b)



Το προϊόν **20b** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **20b** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 80% (42.6 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (brs, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.61 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 143.8, 138.5, 135.5, 126.6, 124.0, 123.1, 121.0, 119.3, 119.0, 111.9, 111.6, 109.8, 45.8, 31.0, 19.8, 13.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$, 267.1492; found, 267.1493.

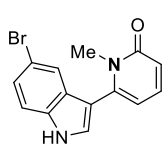
1-butyl-6-(6-chloro-1H-indol-3-yl)pyridin-2(1H)-one (20c)



Το προϊόν **20c** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:1) αποδίδοντας την ένωση **20c** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 70% (42 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (brs, 1H), 7.47 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.16 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 143.2, 138.6, 136.0, 129.0, 125.2, 124.8, 121.8, 120.2, 119.2, 111.8, 111.7, 110.0, 45.8, 31.0, 19.8, 13.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}$, 301.1102; found, 301.1102.

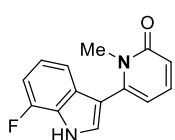
6-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-one (20d)



Το προϊόν **20d** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 → 1:3) αποδίδοντας την ένωση **20d** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 55% (33.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (brs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.35 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 143.6, 138.7, 134.5, 127.8, 126.2, 125.4, 122.1, 118.6, 114.4, 113.3, 111.5, 109.3, 34.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$, 303.0128; found, 303.0120.

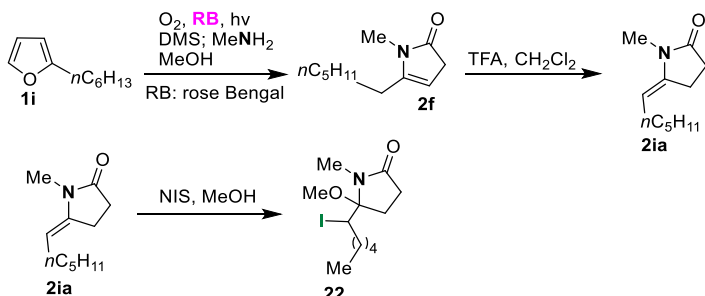
6-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-one (20e)



Το προϊόν **20e** συντέθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1 → 1:2) αποδίδοντας την ένωση **20e** ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 52% (25.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (brs, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J_1=10.9$ Hz, $J_2=7.9$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 149.6 (d, $J=245.5$ Hz), 143.8, 138.7, 129.6 (d, $J=5.0$ Hz), 124.9, 124.4 (d, $J=13.8$ Hz), 121.5 (d, $J=6.2$ Hz), 118.6, 115.4 (d, $J=3.4$ Hz), 112.8 (d, $J=2.3$ Hz), 109.2, 107.9 (d, $J=15.7$ Hz), 34.2 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}$, 243.0928; found, 243.0923.

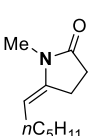
Σύνθεση της ένωσης 22



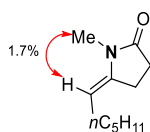
Το υποκατεστημένο φουράνιο **1i** (76 mg, 0.5 mmol) διαλύθηκε σε MeOH (6.7 mL, 75 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή (2.5 mg, 0.0025

mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (4 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Me₂S (146 μL, 2 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (40 λεπτά), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε μεθυλαμίνη (51.7 μL, 0.6 mmol 11.6 M υδατικού διαλύματος) και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 45 λεπτά. Μετά τον σχηματισμό της λακτάμης **2f**, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, ο διαλύτης MeOH αντικαταστάθηκε από CH₂Cl₂ (3 mL) και προστέθηκε στάγδην TFA (19.1 μL, 0.25 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Μετά τον σχηματισμό του προϊόντος **2ia**, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (2 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (2× 3 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν **2ia** καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, εξουδετερωμένη με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 5:1). Απόδοση: 58% (52.5 mg).

(E)-5-hexylidene-1-methylpyrrolidin-2-one (**2ia**)

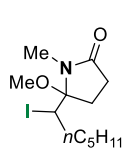
 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.98 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 6H), 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 140.2, 101.2, 31.4, 29.8, 28.9, 26.5, 26.4, 22.5, 21.1, 14.0 ppm.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



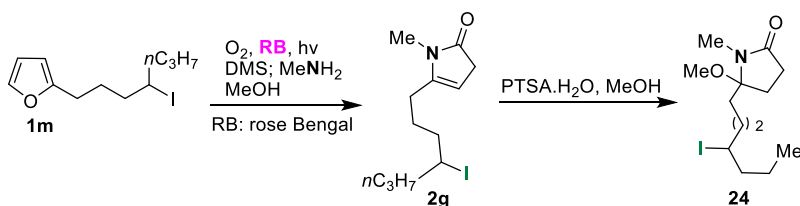
Η ένωση **2ia** (52.5 mg, 0.29 mmol) διαλύθηκε σε MeOH (3 mL) και προστέθηκε NIS (72 mg, 0.32 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 3 ώρες απουσία φωτός. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (2 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (2× 4 mL). Η οργανική φάση εκπλύθηκε με απεσταγμένο νερό (4 mL), ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας= 5:1) αποδίδοντας την ένωση **22** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 6.5/1. Απόδοση: 65% (63.9 mg).

5-(1-iodohexyl)-5-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-one (**22**)



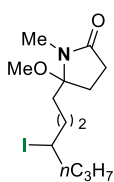
Για το κύριο ισομερές: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (dd, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 6H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 97.0, 51.2, 43.3, 33.3, 30.9, 30.0, 29.8, 23.9, 23.1, 22.5, 14.0 ppm.

Σύνθεση της ένωσης **24**



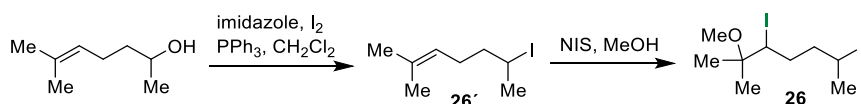
Το υποκατεστημένο φουράνιο **1m** (146 mg, 0.5 mmol) διαλύθηκε σε MeOH (6.7 mL, 75 mM) που περιείχε καταλυτικές ποσότητες rose Bengal ως φωτοευαισθητοποιητή (2.5 mg, 0.0025 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε με τη χρήση παγόλουτρου. Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα, καθώς αυτό ακτινοβολούνταν από λάμπα ξένου Variac Eimac Cermax 300 W. Η αντίδραση παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (4 λεπτά), το διάλυμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε Me_2S (146 μL , 2 mmol). Αφού ολοκληρώθηκε η αναγωγή (40 λεπτά), όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε μεθυλαμίνη (51.7 μL , 0.6 mmol 11.6 M υδατικού διαλύματος) και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία για 45 λεπτά. Μετά τον σχηματισμό της λακτάμης **2g**, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό έτσι ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια ποσότητα μεθυλαμίνης. Έπειτα, προστέθηκε MeOH (3 mL) και PTSA.H₂O (47.5 mg, 0.25 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Μετά τον σχηματισμό του προϊόντος **24**, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO_3 (2 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (2 × 3 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 και ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, εξουδετερωμένη με Et_3N , πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 4:1) αποδίδοντας την ένωση **24** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερομερών με αναλογία 1/1. Απόδοση: 60% (102 mg).

5-(4-iodoheptyl)-5-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-one (24)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.72 (s, 3H για το ένα ισομερές), 2.71 (s, 3H για το ένα ισομερές), 2.44 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 6H), 1.48-1.34 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.9 (1C για τα δύο ισομερή), 95.5 (1C για τα δύο ισομερή), 48.9 (1C για τα δύο ισομερή), 42.8 (1C για το ένα ισομερές), 42.7 (1C για το ένα ισομερές), 40.4 (1C για το ένα ισομερές), 40.3 (1C για το ένα ισομερές), 39.1 (1C για τα δύο ισομερή), 37.3 (1C για το ένα ισομερές), 37.2 (1C για το ένα ισομερές), 29.9 (1C για τα δύο ισομερή), 25.3 (1C για τα δύο ισομερή), 24.3 (1C για τα δύο ισομερή), 23.6 (1C για το ένα ισομερές), 23.5 (1C για το ένα ισομερές), 22.8 (1C για τα δύο ισομερή), 13.2 (1C για τα δύο ισομερή) ppm.

Σύνθεση της ένωσης 26



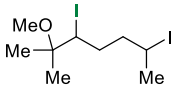
Σε διάλυμα της 6-μέθυλο-5-επτέν-2-όλης (152 μL , 1.0 mmol) σε άνυδρο DCM (5 mL) και υπό ατμόσφαιρα αργού στους 0 $^\circ\text{C}$ προστέθηκαν το ιμιδαζόλιο (102 mg, 1.5 mmol) και το I_2 (305 mg, 1.2 mmol). Έπειτα, προστέθηκε η PPh_3 (315 mg, 1.2 mmol) στην ίδια θερμοκρασία. Το διάλυμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για 30 λεπτά. Όταν ολοκληρώθηκε η αντίδραση, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL) και το μίγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 30 λεπτά. Οι στοιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na_2SO_4 , διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) ώστε να απομονωθεί η ένωση 6-ιώδο-2-μέθυλ-επτ-2-ένιο **26'** ως ένα ελαφρώς κίτρινο έλαιο. Το συγκεκριμένο ιωδίδιο είναι ελαφρώς πτητικό. Απόδοση 88% (209 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.07 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.69 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 132.9, 122.5, 43.0, 30.3, 28.9, 28.3, 25.7, 17.9 ppm.

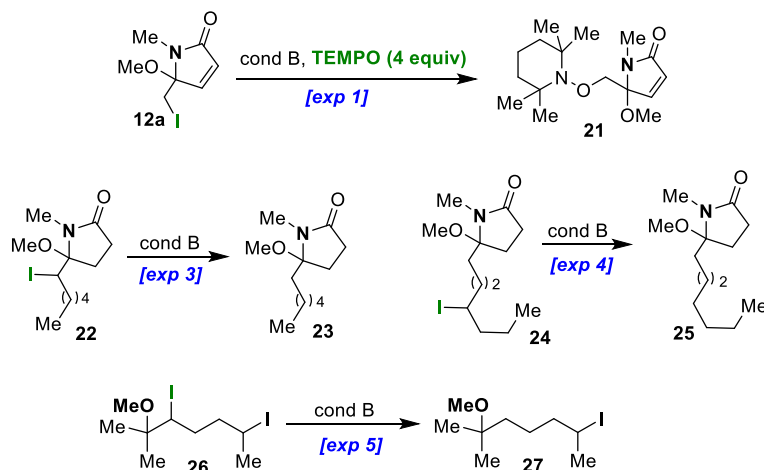
Η ένωση 6-ιώδο-2-μέθυλ-επτ-2-ένιο **26'** (209 mg, 0.88 mmol) διαλύθηκε σε MeOH (8.8 mL) και προστέθηκε NIS (217.8 mg, 0.97 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 12 ώρες απουσία φωτός. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία

λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na₂S₂O₃ (6 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με CH₂Cl₂ (2× 8 mL). Η οργανική φάση εκπλύθηκε με απεσταγμένο νερό (8 mL), ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προϊόν καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας= 20:1) αποδίδοντας την ένωση **26** ως καφέ έλαιο και ως μίγμα διαστερεομερών με αναλογία 1/1. Απόδοση: 92% (321 mg).

3,6-diiodo-2-methoxy-2-methylheptane (26)

 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 4.07 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 3.21 (s, 3H για ένα ισομερές), 3.20 (s, 3H για ένα ισομερές), 2.10 (m, 2H για ένα ισομερές και 1H για το άλλο ισομερές), 1.95 (d, *J*=7.2 Hz, 3H για ένα ισομερές), 1.94 (d, *J*=7.2 Hz, 3H για ένα ισομερές), 1.91-1.71 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 1.66 (m, 1H για ένα ισομερές), 1.37 (s, 3H για ένα ισομερές), 1.36 (s, 3H για τα δύο ισομερή), 1.35 (s, 3H για ένα ισομερές) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 76.3 (1C για τα δύο ισομερή), 49.7 (1C για ένα ισομερές), 49.6 (1C για ένα ισομερές), 47.0 (1C για ένα ισομερές), 46.7 (1C για ένα ισομερές), 44.0 (1C για ένα ισομερές), 42.9 (1C για ένα ισομερές), 35.6 (1C για ένα ισομερές), 34.8 (1C για ένα ισομερές), 29.1 (1C για ένα ισομερές), 28.9 (1C για ένα ισομερές), 28.8 (1C για ένα ισομερές), 28.7 (1C για ένα ισομερές), 24.7 (1C για ένα ισομερές), 24.6 (1C για ένα ισομερές), 22.3 (1C για ένα ισομερές), 22.1 (1C για ένα ισομερές) ppm. HRMS (Orbitrap ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₈I₂NaO, 418.9339; found, 418.9336.

Προκειμένου να διερευνηθεί ο μηχανισμός της αναδιάταξης προς τις 2-πυριδόνες πραγματοποιήθηκαν κάποια επιπλέον πειράματα (**exp 1**, **exp 3**, **exp 4** και **exp 5**).

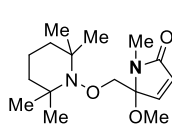


Σε διάλυμα των αρχικών ενώσεων (0.1 mmol, 26.7 mg για το **12a**, 33.9 mg για το **22**, 35.3 mg για το **24** και 39.6 mg για το **26**) σε άνυδρη EtOH (2 mL) προστέθηκε EY.Na₂ (5%, 3.5 mg, 0.005 mmol). Στην περίπτωση του exp 1, προστέθηκε το αντιδραστήριο TEMPO, 62.5 mg, 0.4 mmol, μετά την προσθήκη του φωτοκαταλύτη EY.Na₂. Το διάλυμα, σε όλες τις περιπτώσεις, απερόνεται με ήπια ροή αργού (φουσαλίδες) για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, υπό ατμόσφαιρα αργού στην ίδια θερμοκρασία, προστίθεται DIPEA DIPEA (69.7 μL, 0.4 mmol) και το διάλυμα ακτινοβολείται με blue LED light strips (60 LEDs/m, 10.8 w/m, 1000 lm/m) για 24 ώρες. Έπειτα, λήφθηκε φάσμα ¹H-NMR από τα μίγματα των αντιδράσεων. Στις περιπτώσεις των exp 1, exp 3 και exp 5 τα προϊόντα καθαρίστηκαν με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας).

Αποτελέσματα των πειραμάτων σχετικά με την διερεύνηση του μηχανισμού της αντίδρασης (exp 1, exp 3, exp 4 και exp5)

Πείραμα 1 (exp 1):

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Ο χρόνος της αντίδρασης ήταν 24 ώρες και το φάσμα ¹H-NMR του μίγματος της αντίδρασης έδειξε ότι η αρχική ένωση **12a** δεν καταναλώθηκε, ενώ σχηματίστηκε σε ένα ποσοστό το προϊόν **21** (10% μετατροπή). Στο συγκεκριμένο πείραμα ο σχηματισμός 2-πυριδόνης δεν παρατηρήθηκε. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 15:1 → 12:1) αποδίδοντας το προϊόν **21** ως άσπρο στερεό. Απόδοση: 8% (2.4 mg).

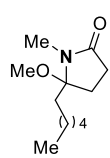


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 146.0, 129.8, 94.4, 60.3, 60.1, 50.2, 39.7 (2C), 33.1, 32.7, 29.7, 24.0, 20.1, 20.0, 16.9 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₉N₂O₃, 297.2173; found, 297.2173.

Πείραμα 3 (exp 3):

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Ο χρόνος της αντίδρασης ήταν 24 ώρες και το φάσμα ¹H-NMR του μίγματος της αντίδρασης έδειξε την πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης **22** προς τον

σχηματισμό του προϊόντος **23**. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, εξουδετερωμένη με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας 5:1 → 3:1) αποδίδοντας το προϊόν **23** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 63% (13.4 mg).

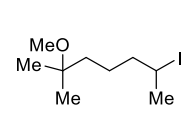
 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 7H), 1.16 (m, 1H), 0.88 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 95.9, 48.8, 38.1, 31.7, 29.9, 29.3, 25.2, 24.3, 23.3, 22.5, 14.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₄NO₂, 214.1802; found, 214.1801.

Πείραμα 4 (exp 4):

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Ο χρόνος της αντίδρασης ήταν 24 ώρες και το φάσμα ¹H-NMR του μίγματος της αντίδρασης έδειξε μια μικρή μετατροπή (20%) της αρχικής ένωσης **24** σε προϊόν **25**.

Πείραμα 5 (exp 5):

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Ο χρόνος της αντίδρασης ήταν 24 ώρες και το φάσμα ¹H-NMR του μίγματος της αντίδρασης έδειξε την πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης **26** προς τον σχηματισμό του προϊόντος **27**. Επίσης παρατηρήθηκε σε μικρό ποσοστό ο σχηματισμός ακόρεστου προϊόντος, προερχόμενο από την απόσπαση του ιωδίου στο προϊόν **27**. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με στήλη χρωματογραφίας (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας) αποδίδοντας το προϊόν **27** ως υποκίτρινο έλαιο. Απόδοση: 59% (15.9 mg).

 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.92 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 4H), 1.14 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 74.4, 49.1, 43.4, 38.9, 30.3, 28.9, 24.9 (2C), 24.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₉INaO, 293.0373; found, 293.0371.

Ηλεκτροχημικά δυναμικά

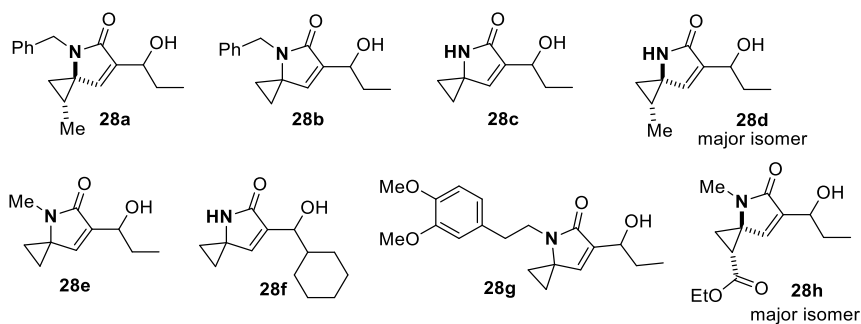
Το αναγωγικό δυναμικό της ένωσης **12a** μετρήθηκε -1.095 V, το οποίο μετατράπηκε έχοντας ως ηλεκτρόδιο αναφοράς SCE. E_{1/2}^{red} = -1.130 V ως προς SCE σε CH₃CN.

Πειραματική διαδικασία για την απόσβεση εκπομπής - Γραφικές παραστάσεις Stern-Volmer

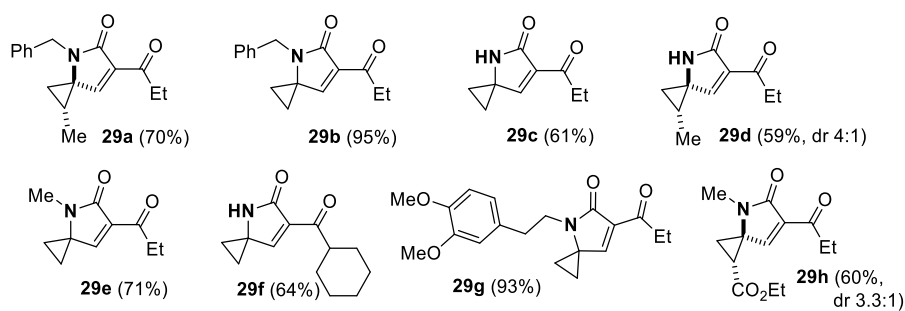
Μια κυψελίδα χαλαζία με βιδωτό καπάκι φορτώθηκε με 0.1 mM ενός απαερωμένου διαλύματος EY σε EtOH (2.0 mL) και συλλέχθηκε η αρχική εκπομπή. Μετά προστέθηκε η κατάλληλη ποσότητα του αποσβέστη ως ένα απαερωμένο διάλυμα 0.2 M σε EtOH. Το διάλυμα ανακινήθηκε για 30 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια συλλέχθηκε η εκπομπή του δείγματος.

5.3 Πειραματικό μέρος κεφαλαίου 4

Τα προϊόντα τύπου **28** συντέθηκαν από την φοιτήτρια Νεφέλη Γκριμπούρα στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσής της. Οι πειραματικές συνθήκες και τα φασματοσκοπικά δεδομένα για τις συγκεκριμένες ενώσεις παρουσιάζονται αναλυτικά στο δικό της πειραματικό μέρος.¹⁸⁷



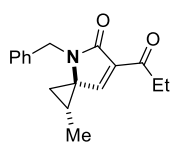
Γενική πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των ενώσεων τύπου **29**



Το 2-Iodoxybenzoic acid (IBX, 67.2 mg, 0.24 mmol) διαλύθηκε σε άνυδρο DMSO (1 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε μέχρι να διαλυθεί το IBX και να γίνει το διάλυμα διαυγές. Ένα διάλυμα των ενώσεων τύπου **28** (0.2 mmol, 54.2 mg για το **28a**, 51.4 mg για το **28b**, 33.4 mg για το **28c**, 36.2 mg για το **28d**, 36.2 mg για το **28e**, 44.2 mg για το **28f**, 66.2 mg για το **28g** και 50.6 mg για το **28h**) σε άνυδρο DMSO (0.3 mL) προστέθηκε στάγδην και η αντίδραση αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (2 h), προστέθηκε EtOAc (3 mL). Η οργανική φάση εκπλύθηκε με 10% υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (2× 2 mL) και έπειτα με απεσταγμένο νερό (4× 2 mL). Η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και ο

διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Στα προϊόντα τύπου **29** δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός.

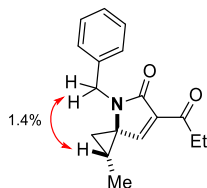
4-benzyl-1-methyl-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**29a**)



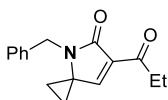
Το προϊόν **29a** συντέθηκε από το **28a** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29a** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό και ως ένα διαστεreoμερές. Απόδοση: 70% (37.7 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.60 (dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H), 1.29 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 167.7, 155.0, 137.2, 135.9, 128.8 (2C), 127.4, 126.8 (2C), 51.4, 42.0, 35.0, 21.1, 20.6, 15.7, 7.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 270.1489; found, 270.1486.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



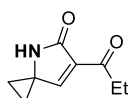
4-benzyl-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**29b**)



Το προϊόν **29b** συντέθηκε από το **28b** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29b** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 95% (48.5 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.11 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.7, 168.1, 156.7, 137.1, 135.1, 128.8 (2C), 127.5, 126.9 (2C), 47.0, 42.0, 35.0, 11.7 (2C), 7.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 256.1332; found, 256.1328.

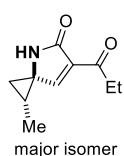
6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**29c**)



Το προϊόν **29c** συντέθηκε από το **28c** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29c** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 61% (20 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 2.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.5, 170.6, 158.3, 135.6, 43.8, 34.8, 14.6 (2C), 7.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$, 166.0863; found, 166.0863.

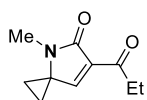
1-methyl-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (29d)



Το προϊόν **29d** συντέθηκε από το **28d** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29d** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό και ως 4/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερομερών. Απόδοση: 59% (21 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (brs, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 7.79 (brs, 1H για το κύριο ισομερές), 7.76 (s, 1H για το κύριο ισομερές), 7.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 2.99 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 2.03 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.84 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.79 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.73 (dd, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.46 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.36 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.33 (d, $J=6.2$ Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 1.30 (d, $J=6.2$ Hz, 3H για το κύριο ισομερές), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.6 (δευτερεύον), 196.5 (κύριο), 171.3 (δευτερεύον), 170.2 (κύριο), 159.0 (δευτερεύον), 156.4 (κύριο), 136.4 (κύριο), 134.3 (δευτερεύον), 48.4 (κύριο), 48.3 (δευτερεύον), 34.8 (για τα δύο ισομερή), 24.2 (κύριο), 23.5 (κύριο), 22.3 (δευτερεύον), 21.8 (δευτερεύον), 15.9 (κύριο), 14.6 (δευτερεύον), 7.4 (για τα δύο ισομερή) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$, 180.1019; found, 180.1019.

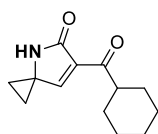
4-methyl-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (29e)



Το προϊόν **29e** συντέθηκε από το **28e** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29e** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό. Απόδοση: 71% (25.4 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 3.05 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 167.6, 155.7, 135.7, 46.9, 35.0, 23.8, 11.0 (2C), 7.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$, 180.1019; found, 180.1019.

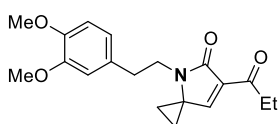
6-(cyclohexanecarbonyl)-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (29f)



Το προϊόν **29f** συντέθηκε από το **28f** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29f** απομονώθηκε ως άσπρο στερεό. Απόδοση: 64% (28 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (brs, 1H), 7.57 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.35 (tt, $J_1=10.9$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 5H), 1.20 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 170.6, 158.9, 135.3, 47.6, 43.9, 28.2 (2C), 26.0, 25.6 (2C), 14.7 (2C) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 220.1332; found, 220.1331.

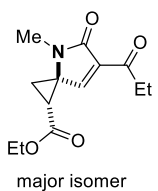
4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (29g)



Το προϊόν **29g** συντέθηκε από το **28g** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29g** απομονώθηκε ως άσπρο στερεό. Απόδοση: 93% (61.2 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 6.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.69 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.7, 167.9, 156.2, 149.1, 147.9, 135.3, 131.4, 120.8, 112.2, 111.5, 55.9 (2C), 46.5, 41.2, 34.9, 34.1, 11.4 (2C), 7.4 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$, 330.1700; found, 330.1701.

Ethyl 4-methyl-5-oxo-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-ene-1-carboxylate (29h)

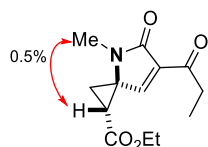


Το προϊόν **29h** συντέθηκε από το **28h** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **29h** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό και ως 3.3/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερεομερών. Απόδοση: 60% (30.1 mg).

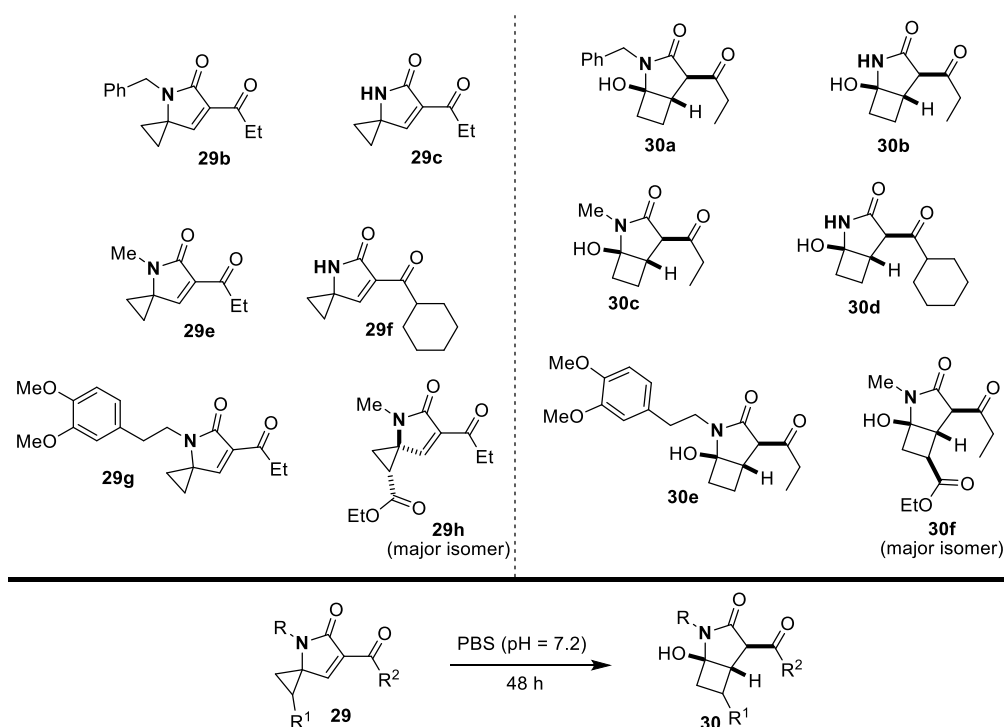
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H για το κύριο ισομερές), 7.37 (s, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 4.17 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 3.03-2.94 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 2.92 (s, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 2.75 (s, 3H για το κύριο ισομερές), 2.61 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 2.49 (m, 2H για το δευτερεύον ισομερές), 2.13 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.91 (dd, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 1.83 (dd, $J_1=12.8$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, 1H για το

δευτερεύον ισομερές), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το κύριο ισομερές), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για τα δύο ισομερή) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.4 (δευτερεύον), 196.2 (κύριο), 169.4 (κύριο), 169.1 (δευτερεύον), 167.9 (δευτερεύον), 167.3 (κύριο), 154.3 (δευτερεύον), 151.0 (κύριο), 136.8 (κύριο), 135.9 (δευτερεύον), 61.8 (δευτερεύον), 61.7 (κύριο), 53.6 (δευτερεύον), 52.1 (κύριο), 35.0 (για τα δύο ισομερή), 27.6 (δευτερεύον), 27.4 (δευτερεύον), 24.9 (κύριο), 24.0 (κύριο), 15.7 (κύριο), 14.4 (δευτερεύον), 14.1 (κύριο), 14.0 (δευτερεύον), 7.3 (κύριο), 7.2 (δευτερεύον) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$, 274.1050; found, 274.1047.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE για το κύριο ισομερές



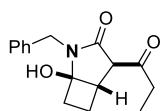
Γενική πειραματική διαδικασία για την μετατροπή των ενώσεων τύπου 29 σε αυτές του τύπου 30



Οι ενώσεις τύπου **29** (0.05 mmol, 12.8 mg για το **29b**, 9 mg για το **29e**, 16.4 mg για το **29g** και 12.6 mg για το **29h**) διαλύθηκαν σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων (phosphate buffer solution, PBS, 5 mL, 50 mM, pH=7.2). Στις περιπτώσεις των ενώσεων **29b**, **29f**, **29g** και **29h** προστέθηκε CH_3CN (50 μL), προκειμένου να διευκολυνθεί η διαλυτοποίησή

τους. Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Μετά τον σχηματισμό των προϊόντων τύπου **30**, όπως υποδείχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, το διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3× 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και ξηράνθηκαν με Na₂SO₄. Ακολούθησε διήθηση και συμπύκνωση του διαλύτη υπό κενό. Στην περίπτωση των **30b** και **30d**, η αρχική ένωση **29c** (8.2 mg, 0.05 mmol) ή **29f** (11 mg, 0.05 mmol) διαλύθηκε σε απεσταγμένο H₂O (5 mL) και το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 48 h. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης υποδείχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Τα προϊόντα αυτά είναι πολύ υδρόφιλα, με αποτέλεσμα η απομόνωσή τους να είναι επιτυχής με συμπύκνωση του νερού υπό κενό, παρά με εκχύλιση. Δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός των προϊόντων τύπου **30**. Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε και σε μεγαλύτερη ποσότητα της τάξης του 1.0 mmol για την ένωση **29b** και τα αποτελέσματα ήταν πανομοιότυπα. Απόδοση για το **30a**: 83% (226 mg).

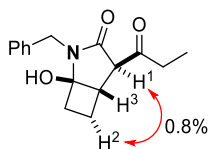
2-benzyl-1-hydroxy-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (**30a**)



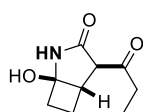
Το προϊόν **30a** συντέθηκε από το **29b** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **30a** απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο και ως ένα διαστερομερές. Απόδοση: 88% (12 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.56 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.21 (brs, 1H), 2.98 (dq, *J*₁=18.9 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 1H), 2.84 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.63 (dq, *J*₁=18.9 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J*₁=12.4 Hz, *J*₂=10.2 Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.9, 169.7, 137.9, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.3, 90.9, 60.8, 42.8, 42.7, 37.0, 31.2, 17.0, 7.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₉NNaO₃, 296.1257; found, 296.1254.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



1-hydroxy-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (**30b**)

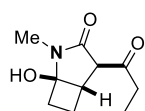


Το προϊόν **30b** συντέθηκε από το **29c** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **30b** απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο και ως ένα διαστερομερές. Απόδοση: 95% (8.7 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (brs, 1H), 3.65 (brs, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.60 (dq, *J*₁=18.9 Hz, *J*₂=7.1 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J*₁=12.1 Hz, *J*₂=10.0 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.06

(m, 1H), 1.46 (ddd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=11.9$ Hz, $J_3=9.0$ Hz, 1H), 1.07 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.3, 171.6, 87.2, 61.7, 44.3, 36.9, 33.0, 16.9, 7.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$, 206.0788; found, 206.0787.

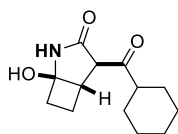
1-hydroxy-2-methyl-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (30c)



Το προϊόν **30c** συντέθηκε από το **29e** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **30c** απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο και ως ένα διαστεreoμερές. Απόδοση: 81% (8 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (s, 1H), 3.24 (brs, 1H), 2.96 (dq, $J_1=19.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (dq, $J_1=19.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=9.9$ Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 169.0, 90.3, 61.3, 42.2, 36.9, 30.1, 23.9, 17.1, 7.1 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$, 220.0944; found, 220.0943.

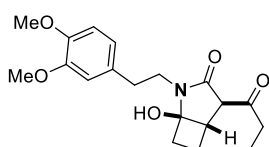
4-(cyclohexanecarbonyl)-1-hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (30d)



Το προϊόν **30d** συντέθηκε από το **29f** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **30d** απομονώθηκε ως άσπρο στερεό και ως ένα διαστεreoμερές. Απόδοση: 84% (10 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.30 (brs, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.65 (brs, 1H), 2.77 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.69 (tt, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=3.4$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=9.9$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.47 (ddd, $J_1=18.2$ Hz, $J_2=11.9$ Hz, $J_3=8.5$ Hz, 1H), 1.39-1.29 (m, 3H), 1.21 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 211.1, 171.7, 87.2, 59.7, 51.1, 45.1, 32.9, 28.3, 27.1, 25.7 (2C), 25.1, 17.0 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$, 260.1257; found, 260.1254.

2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1-hydroxy-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (30e)

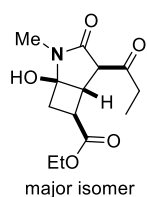


Το προϊόν **30e** συντέθηκε από το **29g** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **30e** απομονώθηκε ως άσπρο στερεό και ως ένα διαστεreoμερές. Απόδοση: 92% (16 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.73 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (dt, $J_1=13.6$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.95 (dq, $J_1=19.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.60 (dq, $J_1=19.0$

Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J_1=12.2$ Hz, $J_2=9.9$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.8, 169.5, 149.0, 147.7, 131.6, 120.8, 112.2, 111.4, 90.9, 61.2, 55.9 (2C), 42.5, 41.7, 36.9, 34.4, 31.2, 17.0, 7.1 ppm. HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5$, 348.1805; found, 348.1800.

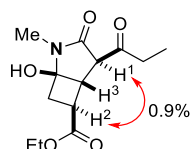
Ethyl 1-hydroxy-2-methyl-3-oxo-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-6-carboxylate (30f)



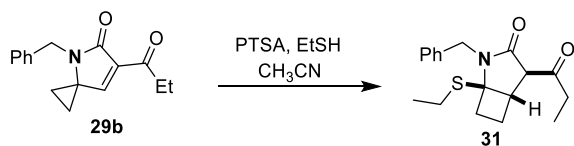
Το προϊόν **30f** συντέθηκε από το **29h** σύμφωνα με την γενική πειραματική διαδικασία, όπως περιγράφεται παραπάνω. Το **30f** απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό και ως ένα 2.5/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερομερών. Απόδοση: 78% (10.5 mg).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (m, 2H για τα δύο ισομερή), 3.68 (s, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 3.64 (s, 1H για το κύριο ισομερές), 3.43 (brs, 1H για τα δύο ισομερή), 3.21 (m, 2H για το δευτερεύον ισομερές), 3.13 (d, $J=7.4$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 3.00-2.93 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.80 (s, 3H για το κύριο ισομερές), 2.76 (s, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 2.67 (d, $J=3.3$ Hz, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 2.66-2.60 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.57 (m, 2H για το κύριο ισομερές), 2.53 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 2.45 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το κύριο ισομερές), 1.05 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το κύριο ισομερές), 1.04 (t, $J=7.1$ Hz, 3H για το δευτερεύον ισομερές) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.1 (δευτερεύον), 208.0 (κύριο), 172.7 (κύριο), 171.6 (δευτερεύον), 168.4 (για τα δύο ισομερή), 88.9 (δευτερεύον), 87.0 (κύριο), 61.3 (δευτερεύον), 61.2 (κύριο), 60.4 (κύριο), 57.5 (δευτερεύον), 45.8 (κύριο), 44.3 (δευτερεύον), 36.9 (δευτερεύον), 36.8 (κύριο), 34.5 (κύριο), 34.1 (κύριο), 32.8 (δευτερεύον), 32.1 (δευτερεύον), 24.0 (κύριο), 23.7 (δευτερεύον), 14.2 (δευτερεύον), 14.1 (κύριο), 7.1 (δευτερεύον), 7.0 (κύριο) ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_5$, 270.1336; found, 270.1337.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE για το κύριο ισομερές

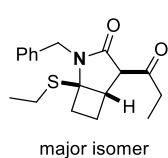


Πειραματική διαδικασία για την μετατροπή της ένωσης **29b** προς την ένωση **31**



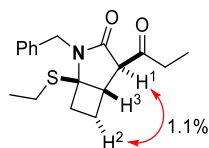
Η ένωση **29b** (15.3 mg, 0.06 mmol) διαλύθηκε σε CH₃CN (0.6 mL) και προστέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου, PTSA.H₂O (11.4 mg, 0.06 mmol) και αιθανοθειόλη (432 μ L, 6 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (12 h), το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξουδετερωμένη με Et₃N, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 10:1) ώστε να απομονωθεί το προϊόν **31** ως κίτρινο έλαιο και ως ένα 3.7/1 μίγμα αδιαχώριστων διαστερεομερών. Απόδοση: 53% (10.1 mg).

2-benzyl-1-(ethylthio)-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (**31**)

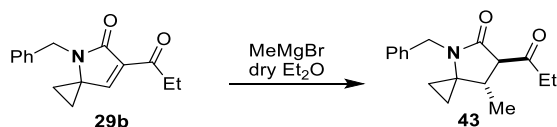


¹H NMR για το κύριο ισομερές (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.79 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.10 (dq, *J*₁=18.7 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR για το κύριο ισομερές (125 MHz, CDCl₃) δ 205.3, 170.2, 137.5, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.6, 73.1, 62.5, 43.7, 40.4, 36.2, 34.2, 22.3, 22.2, 13.5, 7.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₃NNaO₂S, 340.1342; found, 340.1341.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE για το κύριο ισομερές



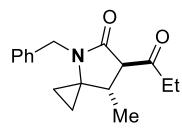
Σύνθεση της ένωσης **43**



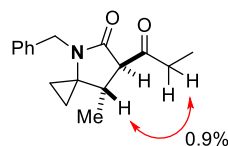
Υπό ατμοσφαιρα αργού και σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη προστέθηκαν ο άνυδρος Et₂O (0.7 mL) και το αντιδραστήριο Grignard (70 μ L, 3 M σε άνυδρο Et₂O, 0.21 mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε στους -20 °C και ένα διάλυμα της ένωσης **29b** (48.5 mg, 0.19 mmol) σε

άνυδρο Et₂O (0.35 mL) προστέθηκε στάγδην μέσα σε διάστημα 5 λεπτών. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε για 30 λεπτά στους -20 °C και για άλλα 30 λεπτά στους 0 °C. Έπειτα, το διάλυμα αφέθηκε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, όπου αναδεύτηκε για άλλη 1 h. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος, προστέθηκε στο μίγμα της αντίδρασης κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (3 mL). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με EtOAc (3× 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 15:1) ώστε να απομονωθεί το προϊόν **43** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 37% (19 mg).

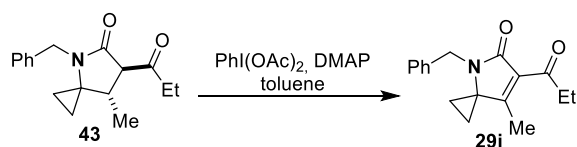
4-benzyl-7-methyl-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]heptan-5-one (**43**)

 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.24 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 3.38 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.10 (dq, *J*₁=18.6 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 1H), 2.84 (quint, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J*₁=18.6 Hz, *J*₂=7.2 Hz, 1H), 1.12 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.54 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.9, 170.1, 137.4, 128.6 (2C), 127.3, 126.8 (2C), 62.5, 46.2, 42.2, 36.5, 34.8, 15.7, 7.4, 6.1, 3.8 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₂NO₂, 272.1645; found, 272.1644.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE



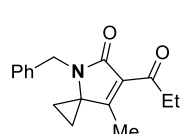
Σύνθεση της ένωσης **29i**



Σε ένα διάλυμα της ένωσης **43** (16.3 mg, 0.06 mmol) σε τολουόλιο (0.6 ml), προστέθηκαν PhI(OAc)₂ (38.6 mg, 0.12 mmol) και DMAP (22 mg, 0.18 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε στους 85 °C για 12 h. Έπειτα, προστέθηκαν στο διάλυμα επιπλέον ποσότητες PhI(OAc)₂ (19.3 mg, 0.06 mmol) και DMAP (11 mg, 0.09 mmol) και η αντίδραση αναδεύτηκε για άλλες 12 h στους 85 °C. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος. Στη συνέχεια, προστέθηκε H₂O (3 mL) και πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με EtOAc (5 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική φάση εκχυλίστηκε περαιτέρω με

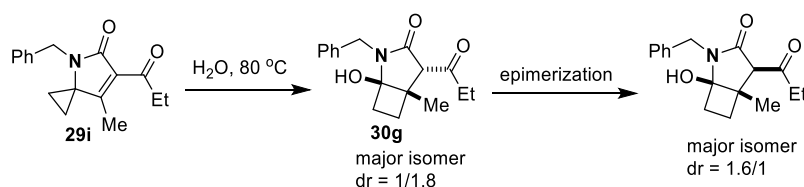
EtOAc (3× 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώθηκαν και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 22:1 → 18:1) ώστε να απομονωθεί το προϊόν **29i** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 41% (6.6 mg).

4-benzyl-7-methyl-6-propionyl-4-azaspiro[2.4]hept-6-en-5-one (**29i**)



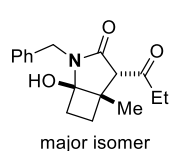
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.14 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.3, 168.7, 167.6, 137.6, 128.9, 128.7 (2C), 127.4, 126.9 (2C), 48.8, 42.1, 35.8, 11.3, 11.0 (2C), 7.5 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 270.1489; found, 270.1488.

Μετατροπή της ένωσης **29i** προς την ένωση **30g**



Ένα διάλυμα της ένωσης **29i** (6.6 mg, 0.025 mmol) σε CH_3CN (0.1 mL) προστέθηκε στάγδην σε απεσταγμένο H_2O (1.25 mL). Το διάλυμα αναδεύτηκε για 10 μέρες στους 80 °C (όταν η αντίδραση θερμάνθηκε στους 60 °C ανιχνεύθηκε σε μικρό ποσοστό ο σχηματισμός του προϊόντος **30g**, ωστόσο η αντίδραση επιταχύνθηκε σημαντικά όταν θερμάνθηκε στους 80 °C). Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ^1H -NMR, το διάλυμα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός του προϊόντος **30g**, το οποίο λήφθηκε ως κίτρινο έλαιο και ως ένα 1/1.8 μίγμα αδιαχώριστων διαστερομερών. Απόδοση: 84% (6 mg). Κατά τη διάρκεια αποθήκευσης της ένωσης **30g**, η αναλογία των διαστερομερών άλλαξε σε 1.6/1.

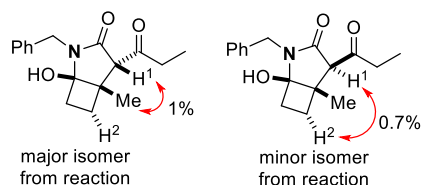
2-benzyl-1-hydroxy-5-methyl-4-propionyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (**30g**)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 2H για το κύριο ισομερές), 7.34-7.28 (m, 2H για το κύριο και 4H για το δευτερεύον ισομερές), 7.25 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 4.55 (d, $J=15.0$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 4.53 (s, 2H για το δευτερεύον ισομερές), 4.48 (d, $J=15.0$ Hz, 1H για το κύριο ισομερές), 3.58 (s, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 3.38 (s, 1H για το κύριο ισομερές), 2.91 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 2.80 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 2.55 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 2.25 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 2.12 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.96 (m, 1H για τα

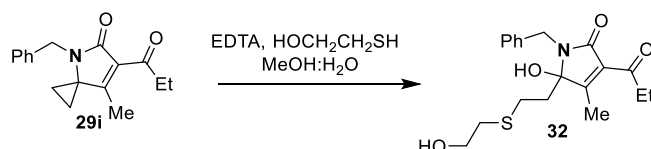
δύο ισομερή), 1.75 (m, 1H για το κύριο ισομερές), 1.59 (m, 1H για τα δύο ισομερή), 1.50 (m, 1H για το δευτερεύον ισομερές), 1.34 (s, 3H για το κύριο ισομερές), 1.12 (s, 3H για το δευτερεύον ισομερές), 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H για τα δύο ισομερή), ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 209.5 (δευτερεύον), 205.5 (κύριο), 170.5 (κύριο), 170.2 (δευτερεύον), 138.0 (δευτερεύον), 137.9 (κύριο), 128.6 (2C για τα δύο ισομερή), 128.1 (2C για το κύριο ισομερές), 127.8 (2C για το δευτερεύον ισομερές), 127.5 (κύριο), 127.3 (δευτερεύον), 91.7 (δευτερεύον), 90.5 (κύριο), 64.4 (δευτερεύον), 61.9 (κύριο), 46.7 (κύριο), 46.2 (δευτερεύον), 43.3 (κύριο), 43.1 (δευτερεύον), 39.2 (δευτερεύον), 37.3 (κύριο), 30.3 (κύριο), 29.1 (δευτερεύον), 26.5 (δευτερεύον), 23.6 (κύριο), 18.6 (κύριο), 14.6 (δευτερεύον), 7.2 (κύριο), 6.9 (δευτερεύον) ppm. HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, 288.1594; found, 288.1590.

Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE για το κύριο και για το δευτερεύον ισομερές



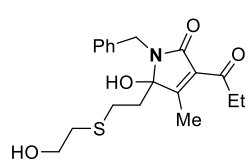
Πειραματική διαδικασία για την αντίδραση της 2-μερκαπτοαιθανόλης με την ένωση **29i**:

Σύνθεση της ένωσης **32**



Σε ένα διάλυμα της ένωσης **29i** (11.3 mg, 0.042 mmol) σε MeOH (0.4 mL), προστέθηκε ένα διάλυμα EDTA.Na₄ (16 mg, 0.042 mmol) σε απεσταγμένο H₂O (0.1 mL). Το διάλυμα απαερώθηκε ήπια με μπαλόνι αργού για 5 λεπτά. Έπειτα, προστέθηκε η 2-μερκαπτοαιθανόλη (53 μL , 0.76 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε για 5 μέρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα ^1H -NMR, προστέθηκε EtOAc (2 mL) και πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με απεσταγμένο H₂O (1 mL). Οι φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική φάση ξηράνθηκε με Na₂SO₄, διηθήθηκε και συμπυκνώθηκε υπό πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1 \rightarrow 2.5:1) ώστε να απομονωθεί το προϊόν **32** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 52% (8 mg).

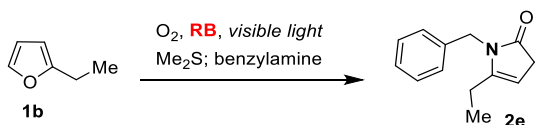
1-benzyl-5-hydroxy-5-(2-((2-hydroxyethyl)thio)ethyl)-4-methyl-3-propionyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (32)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 4.61 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.28 (brs, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (ddd, $J_1=14.3$ Hz, $J_2=11.6$ Hz, $J_3=5.5$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J_1=14.3$ Hz, $J_2=11.3$ Hz, $J_3=5.2$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.75 (ddd, $J_1=12.6$ Hz, $J_2=11.3$ Hz, $J_3=5.5$ Hz, 1H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 167.2, 165.4, 138.0, 130.4, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.8, 91.3, 60.4, 42.3, 36.4, 35.4, 34.3, 25.0, 11.8, 7.3 ppm; HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$, 364.1577; found, 364.1571.

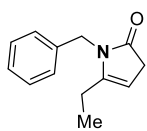
Πειραματική διαδικασία για την οξείδωση από $\text{Cu}(\text{II})$ της ένωσης 2e προς την ένωση 3c'

Σύνθεση της 1-benzyl-5-ethyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2e)



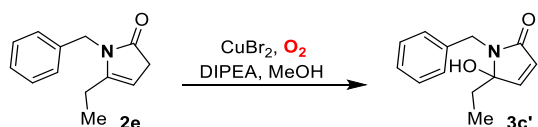
Η ένωση **2e** συντέθηκε από το φουράνιο **1b** (0.5 mmol, 52.7 μL) με την ίδια ακριβώς πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5.2. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, εξουδετερωμένη με Et_3N , πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 3:1) ώστε να απομονωθεί το προϊόν **2e** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 87% (88 mg). Η ένωση **2e** χρησιμοποιήθηκε αμέσως μετά την σύνθεσή της.

1-benzyl-5-ethyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (2e)



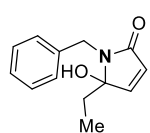
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.10 (q, $J=2.8$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 147.0, 137.7, 128.6 (2C), 127.2, 126.7 (2C), 97.4, 43.2, 36.7, 20.4, 10.2 ppm.

Σύνθεση της 1-benzyl-5-ethyl-5-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3c')



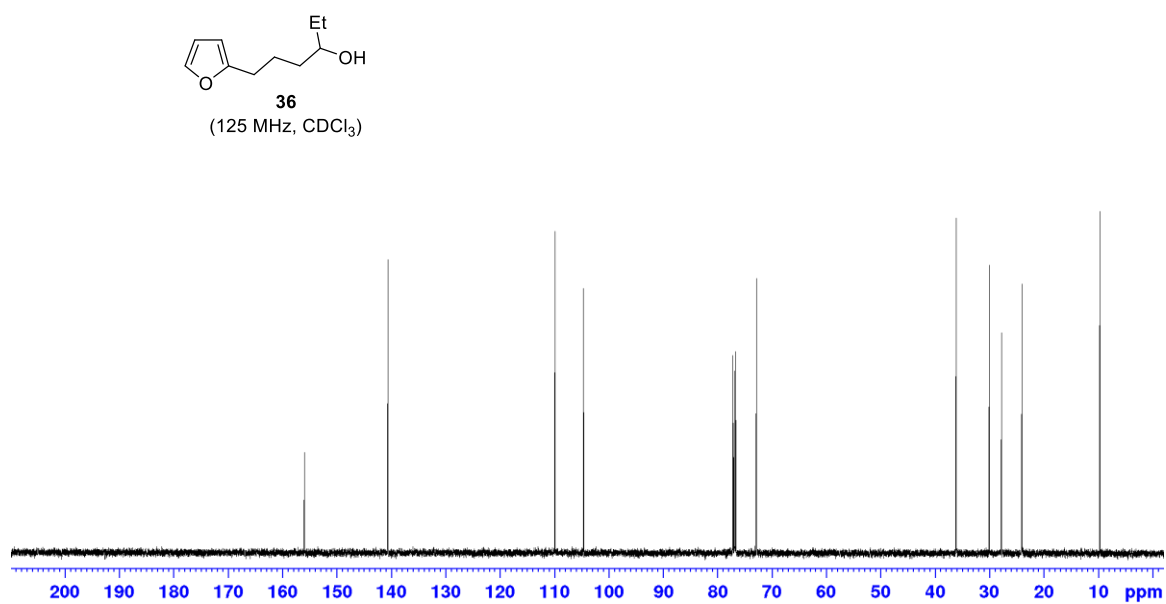
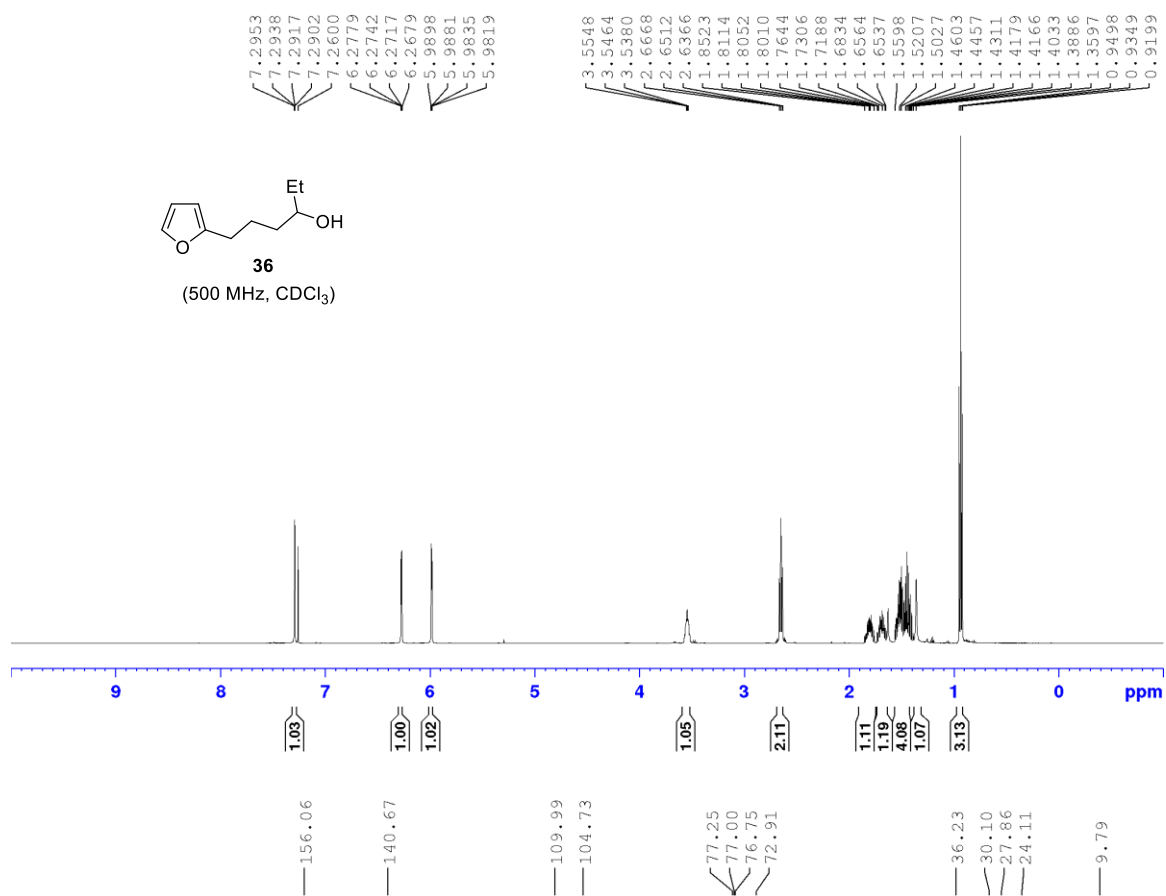
Η ένωση **2e** (0.1 mmol, 20 mg) διαλύθηκε σε MeOH (1 mL, 0.1 M) σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε βρωμιούχος χαλκός (II) (1.1 mg, 0.005 mmol). Οξυγόνο διοχετεύθηκε ήπια, υπό μορφή φυσαλίδων, στο διάλυμα για 10 λεπτά. Έπειτα, προστέθηκε DIPEA (20.8 μL , 0.12 mmol). Το διάλυμα αναδεύτηκε υπό ατμόσφαιρα οξυγόνου για 3 h στην ίδια θερμοκρασία. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, όπως υποδείχθηκε από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος και από φάσμα $^1\text{H-NMR}$, ο διαλύτης συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (silica gel, πετρελαϊκός αιθέρας : οξικός αιθυλεστέρας = 2:1) ώστε να απομονωθεί το προϊόν **3c'** ως κίτρινο έλαιο. Απόδοση: 27% (5.5 mg).

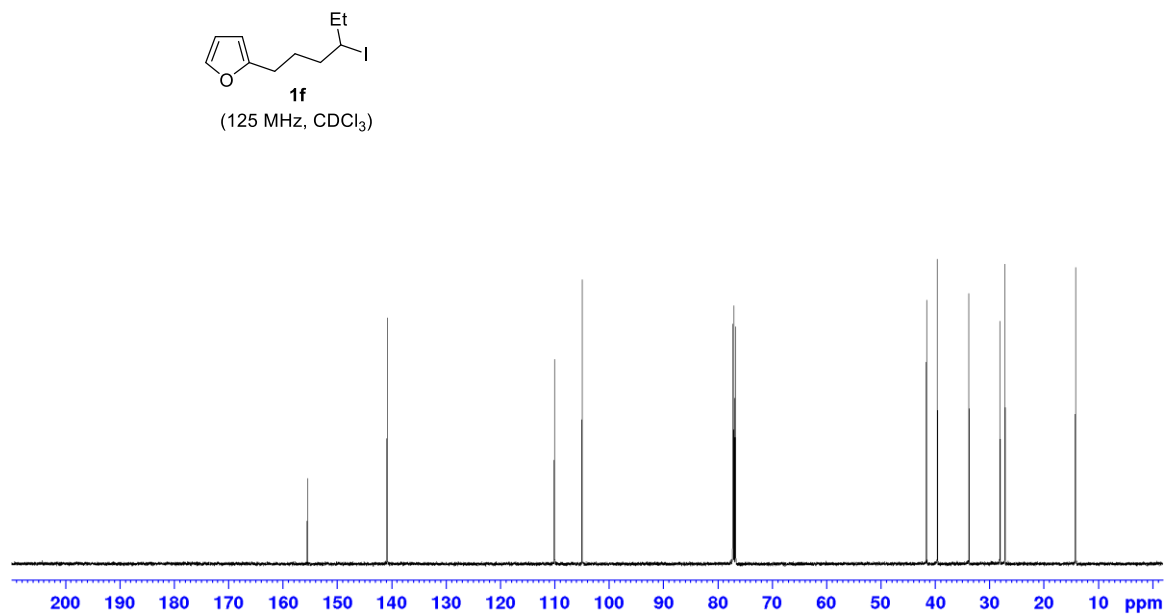
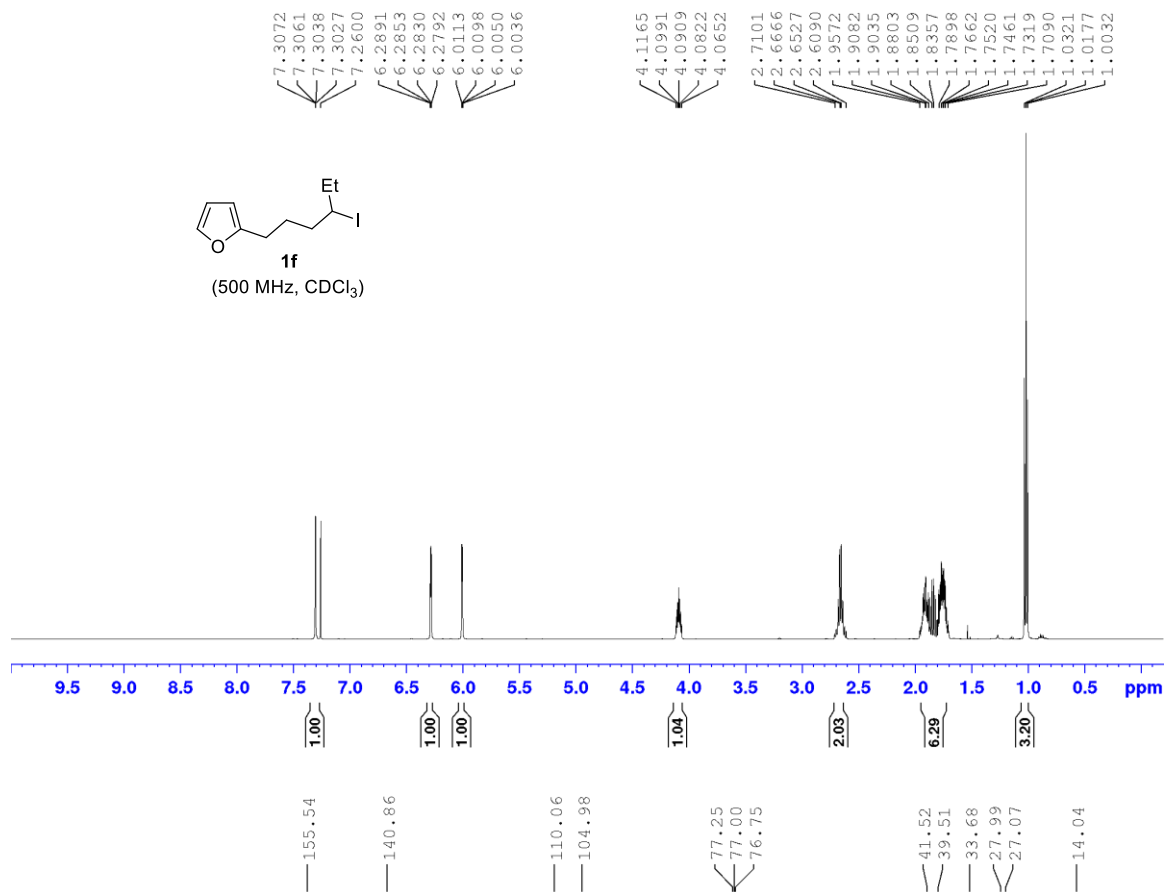
1-benzyl-5-ethyl-5-hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (3c')

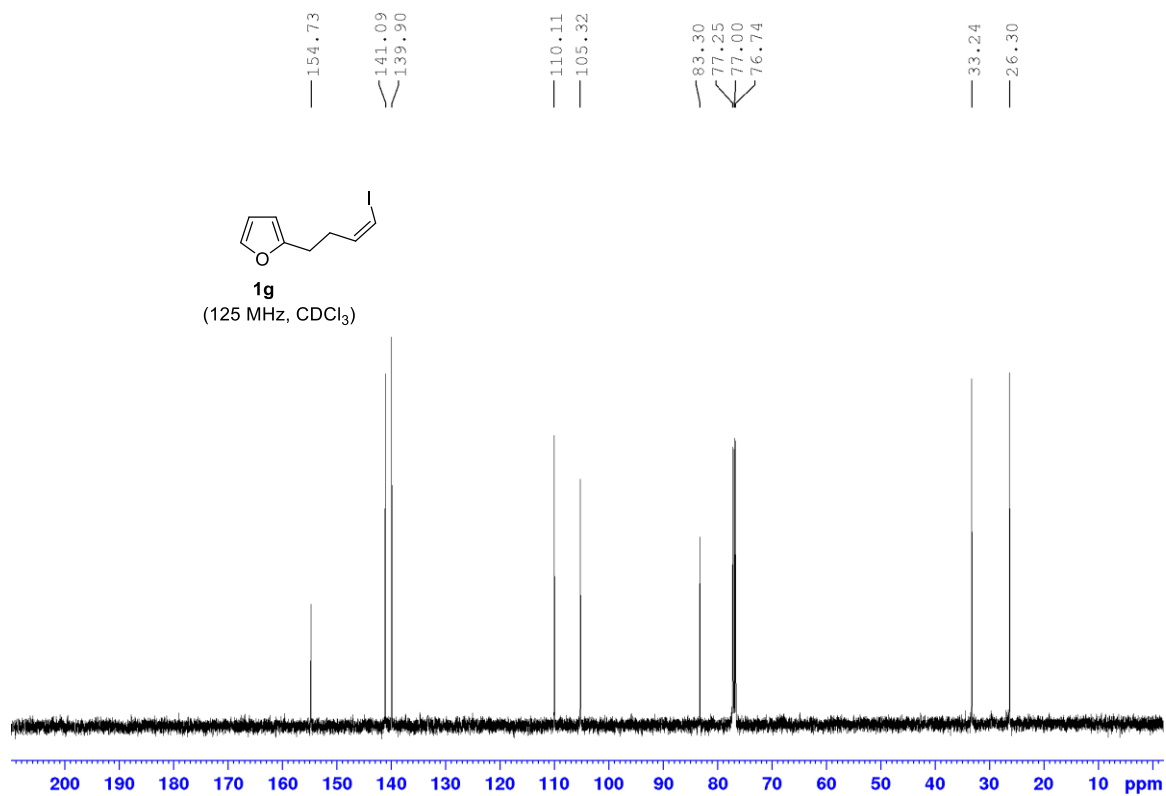
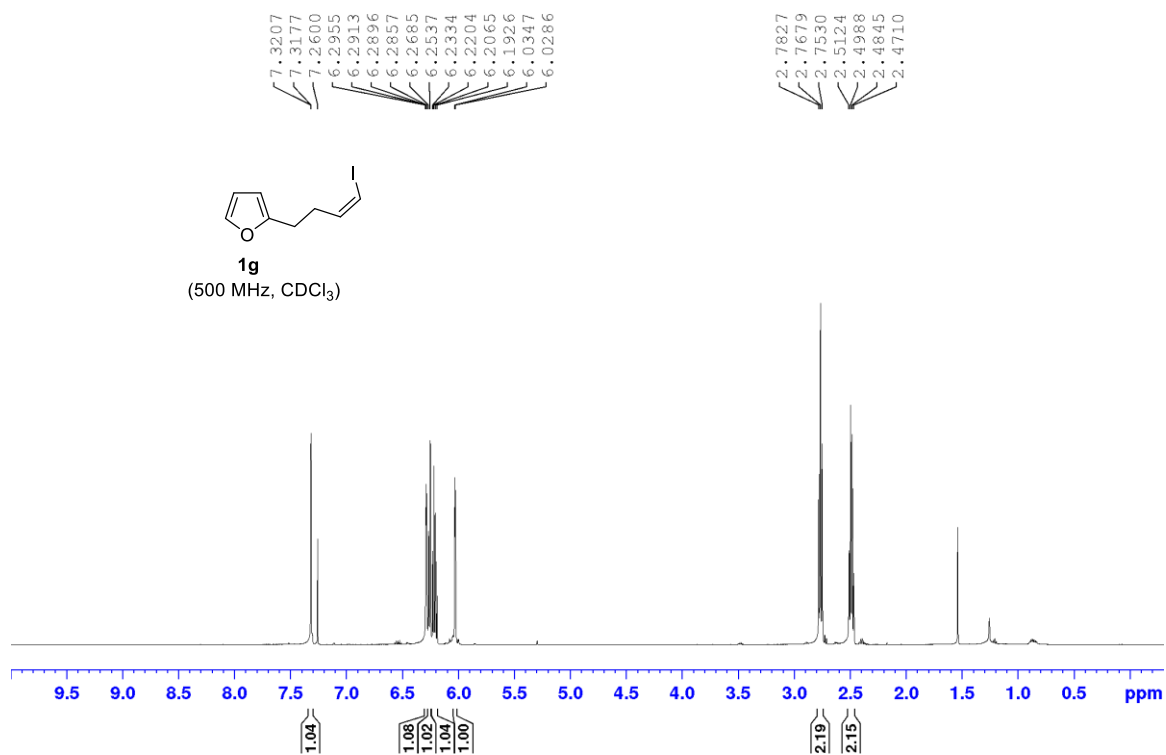


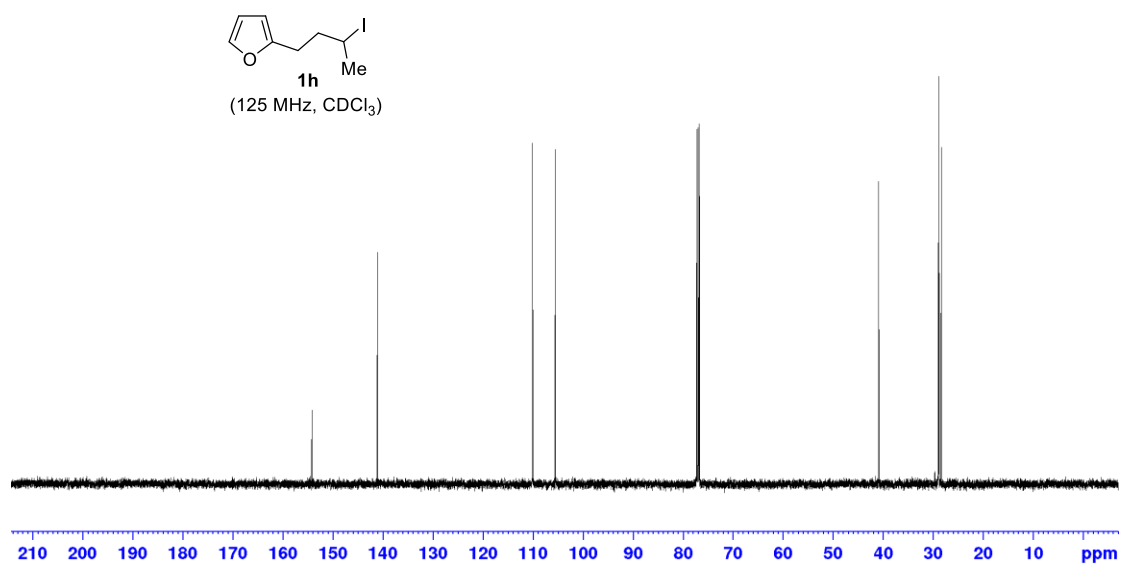
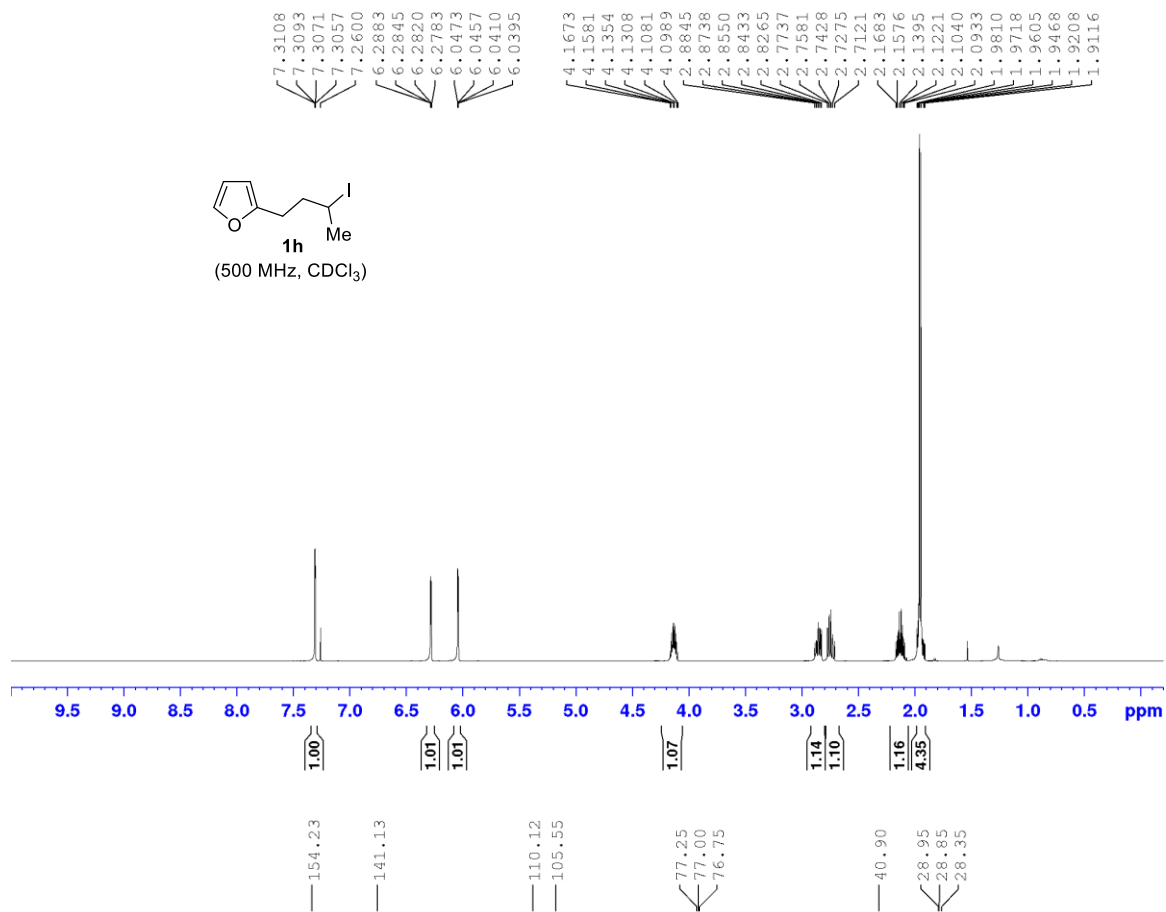
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.39 (brs, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.62 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 148.7, 138.2, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.4, 127.3, 93.5, 41.7, 28.5, 7.8 ppm. HRMS (Orbitrap ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, 218.1176; found, 218.1173.

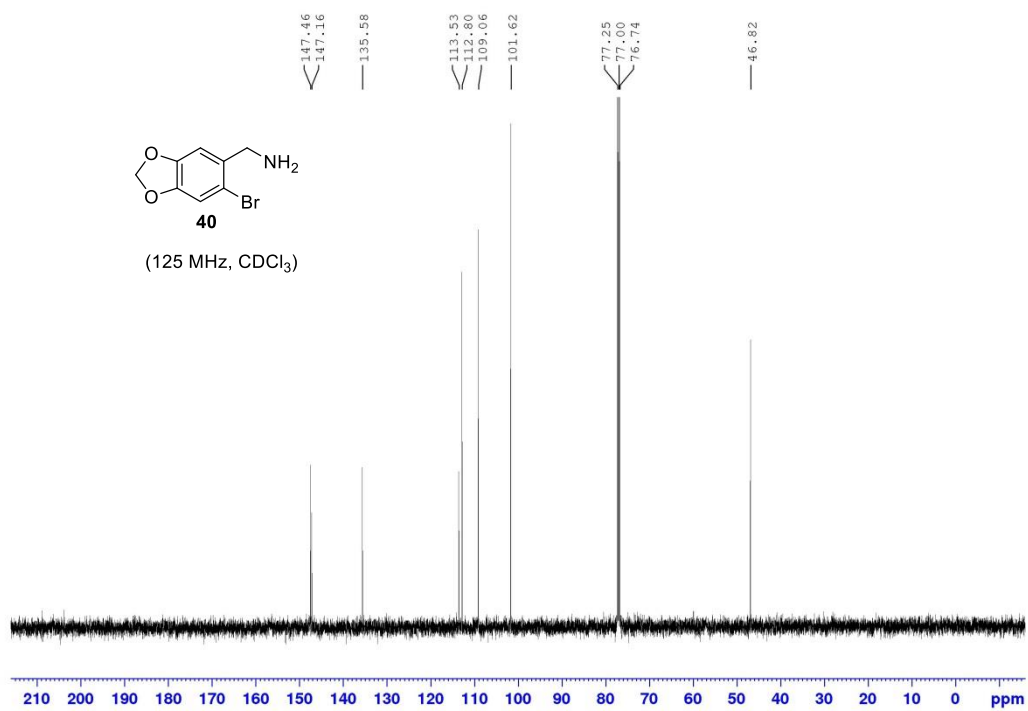
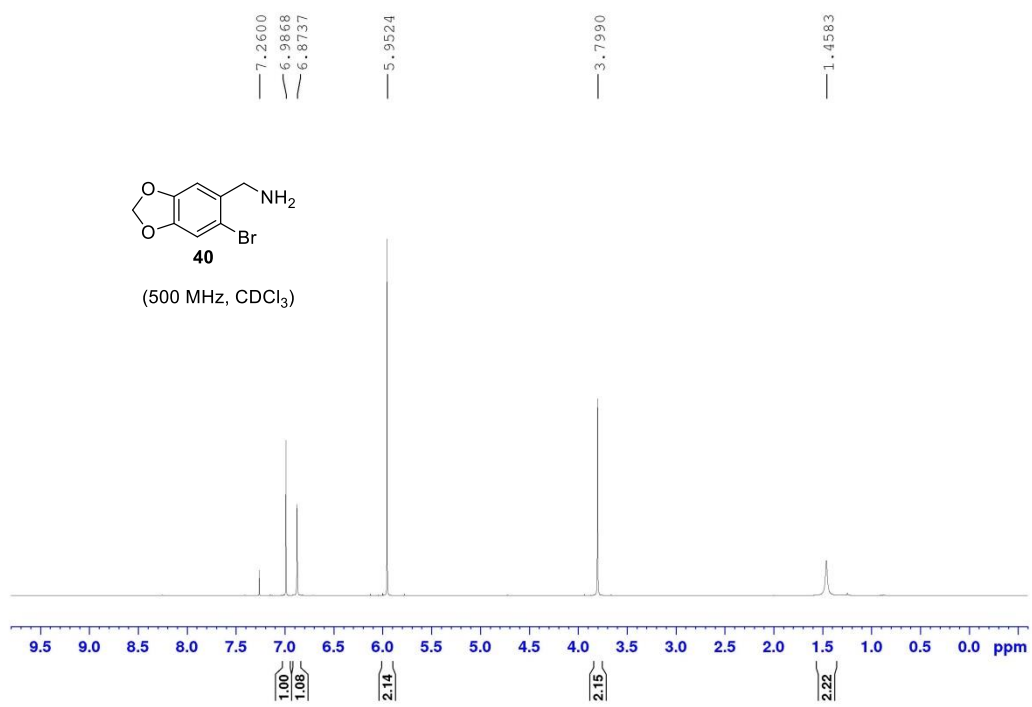
Παράρτημα Φασμάτων NMR (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOE)

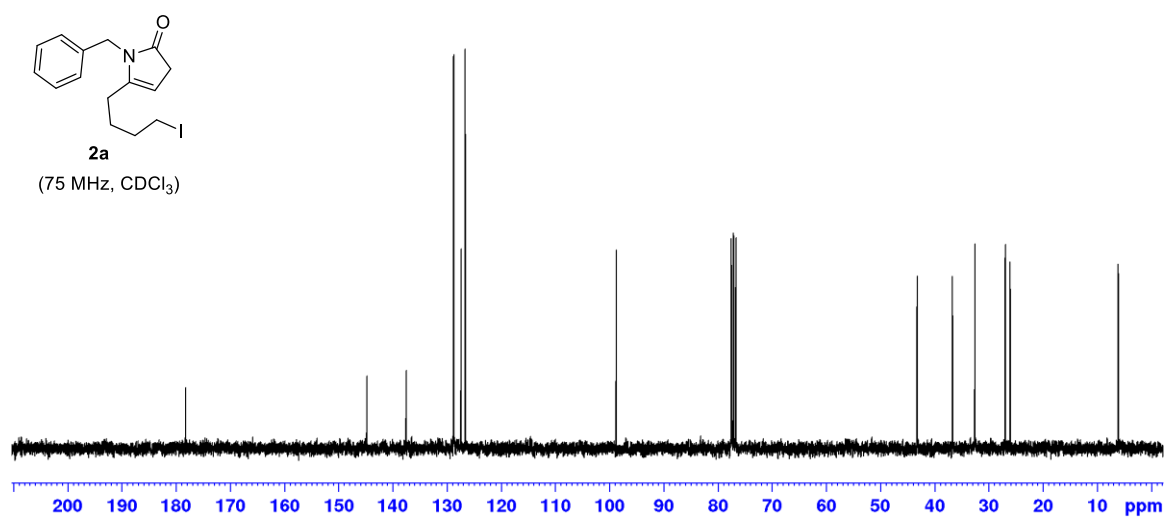
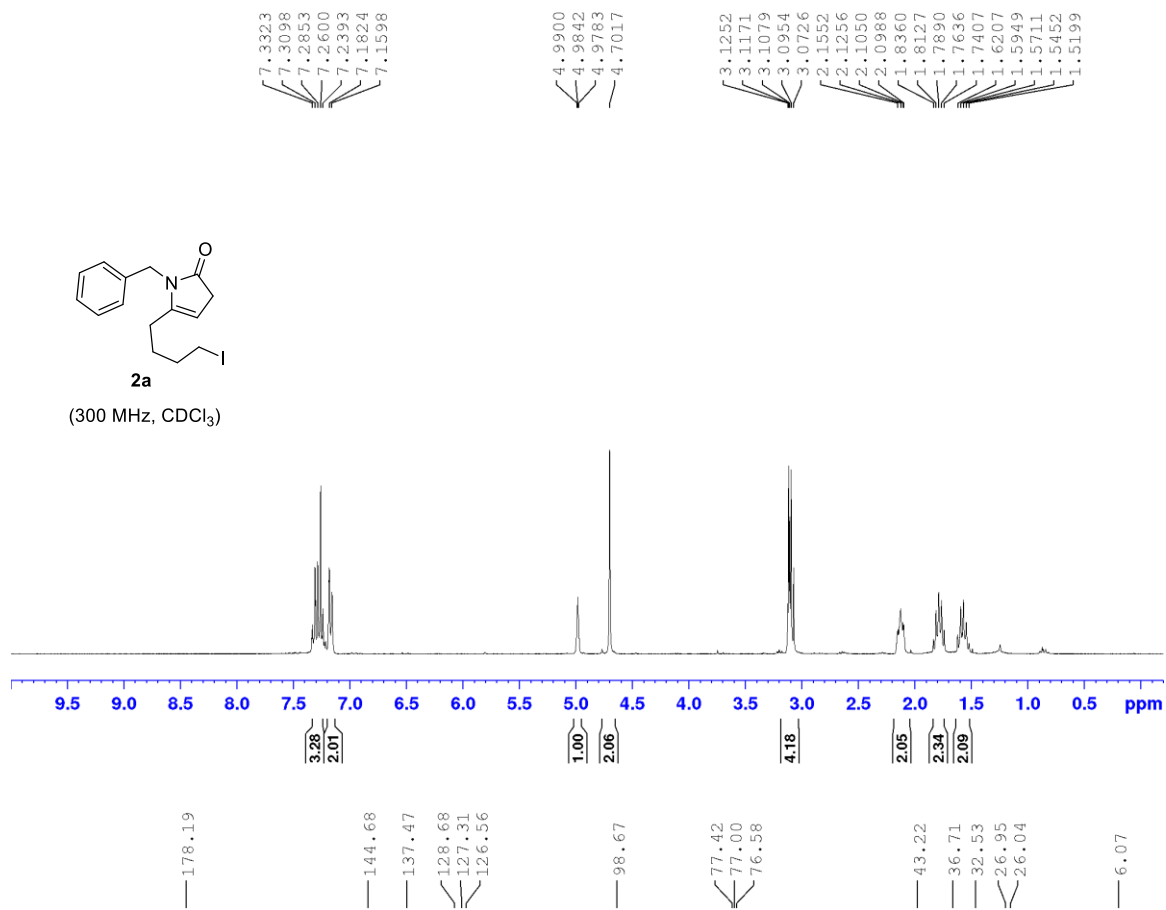


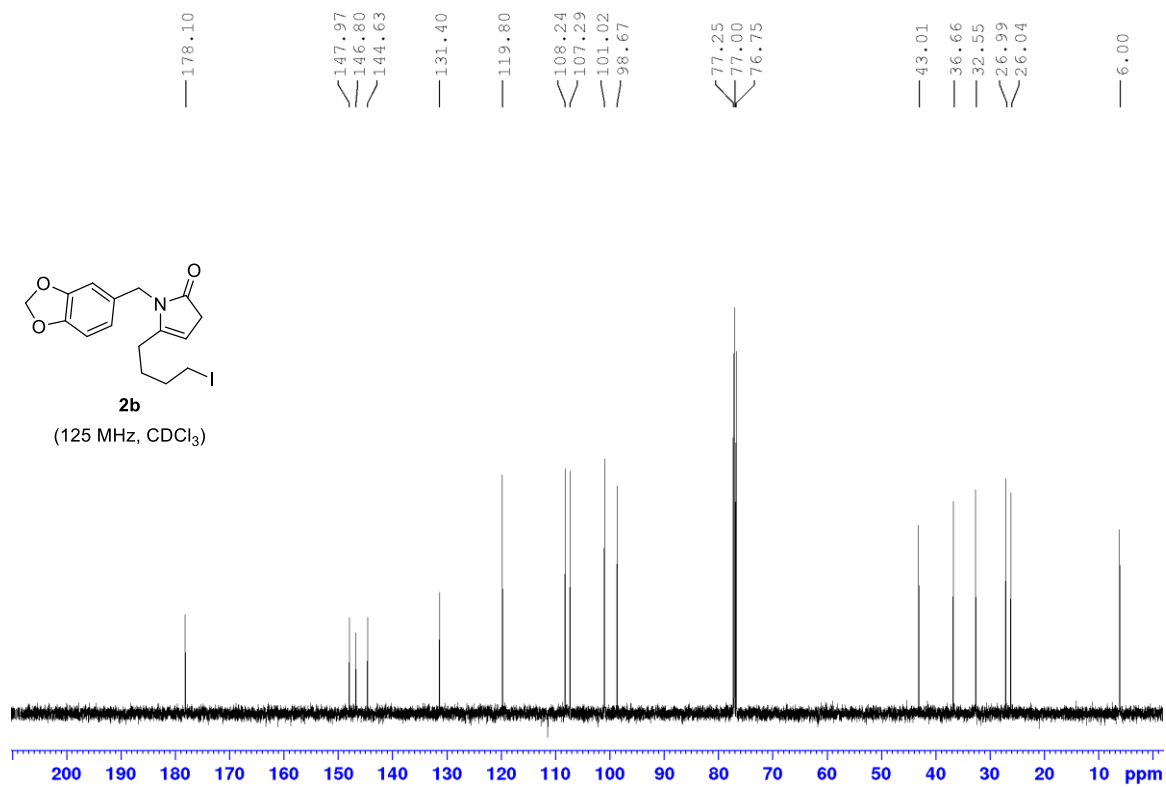
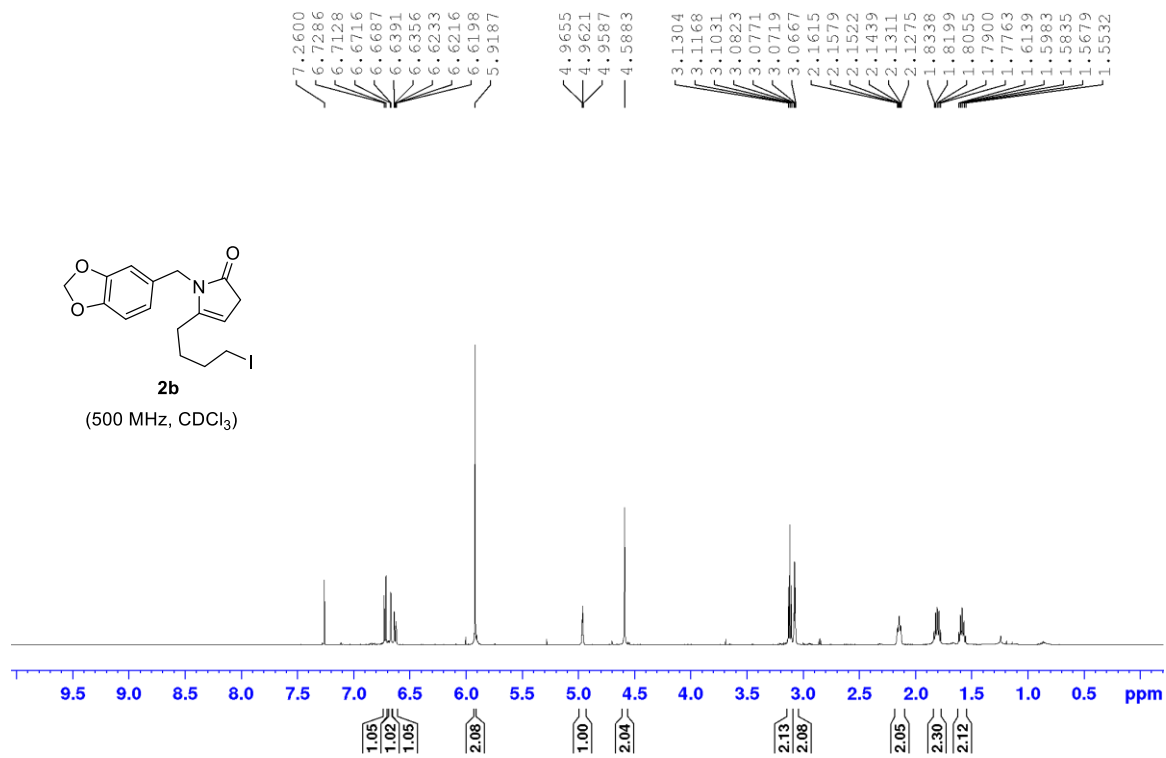


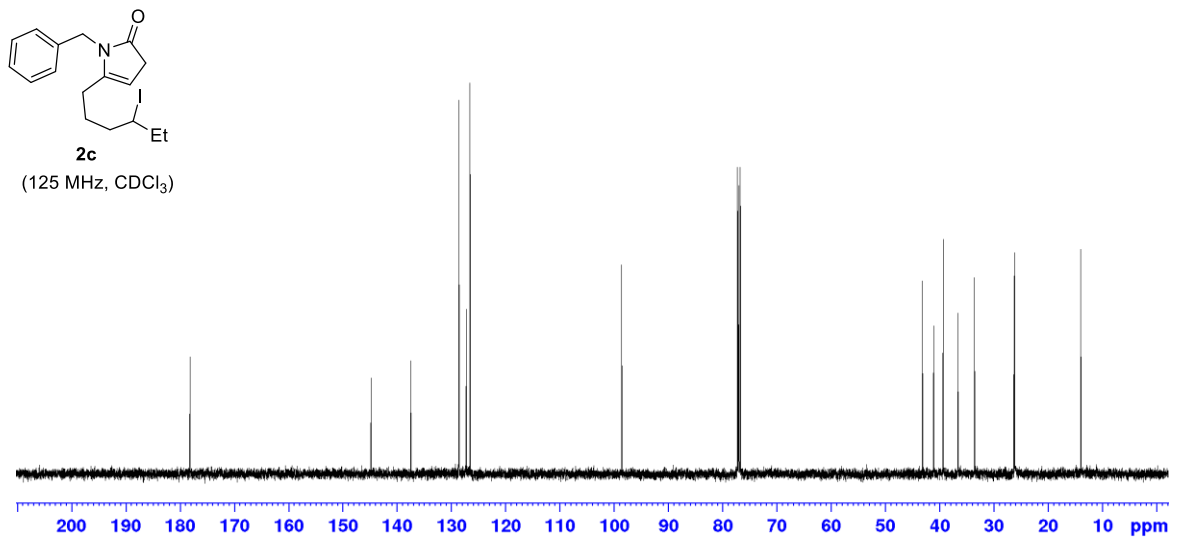
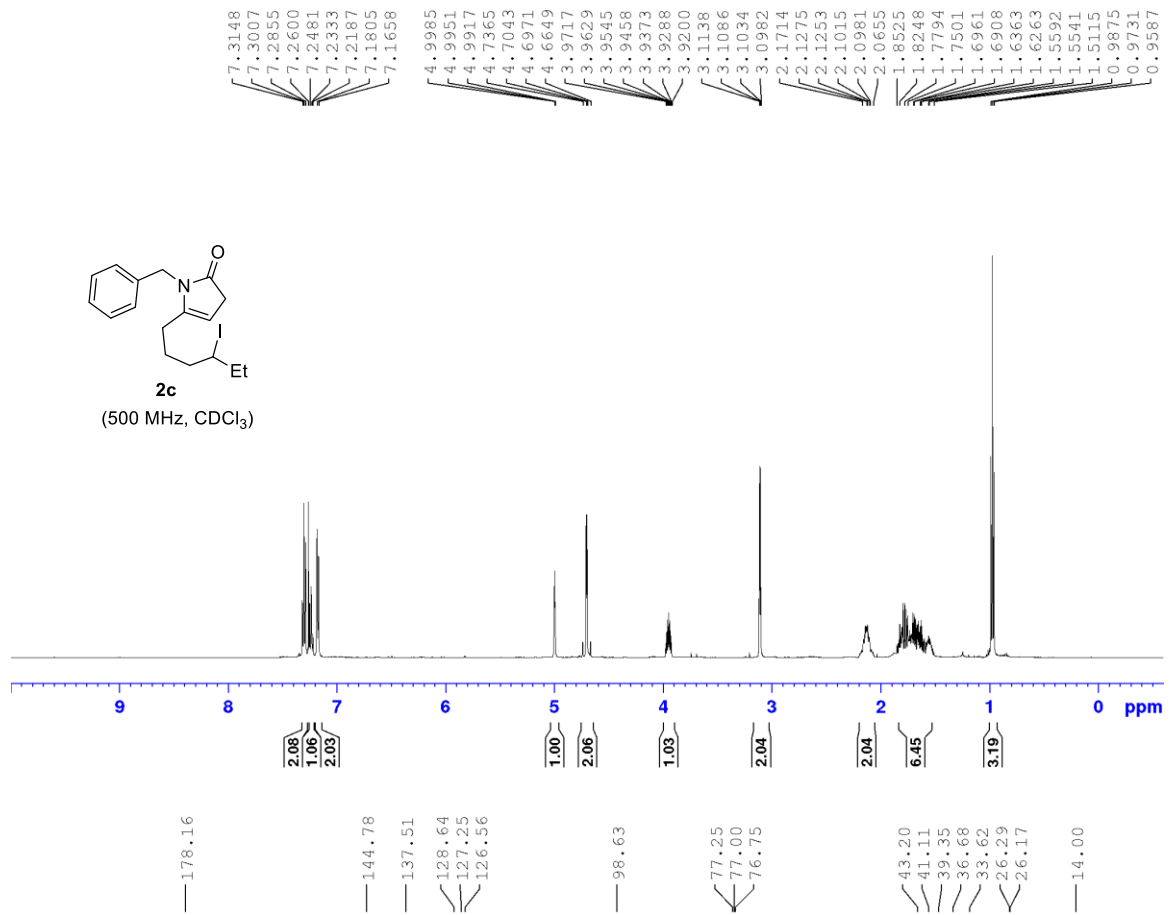


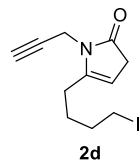




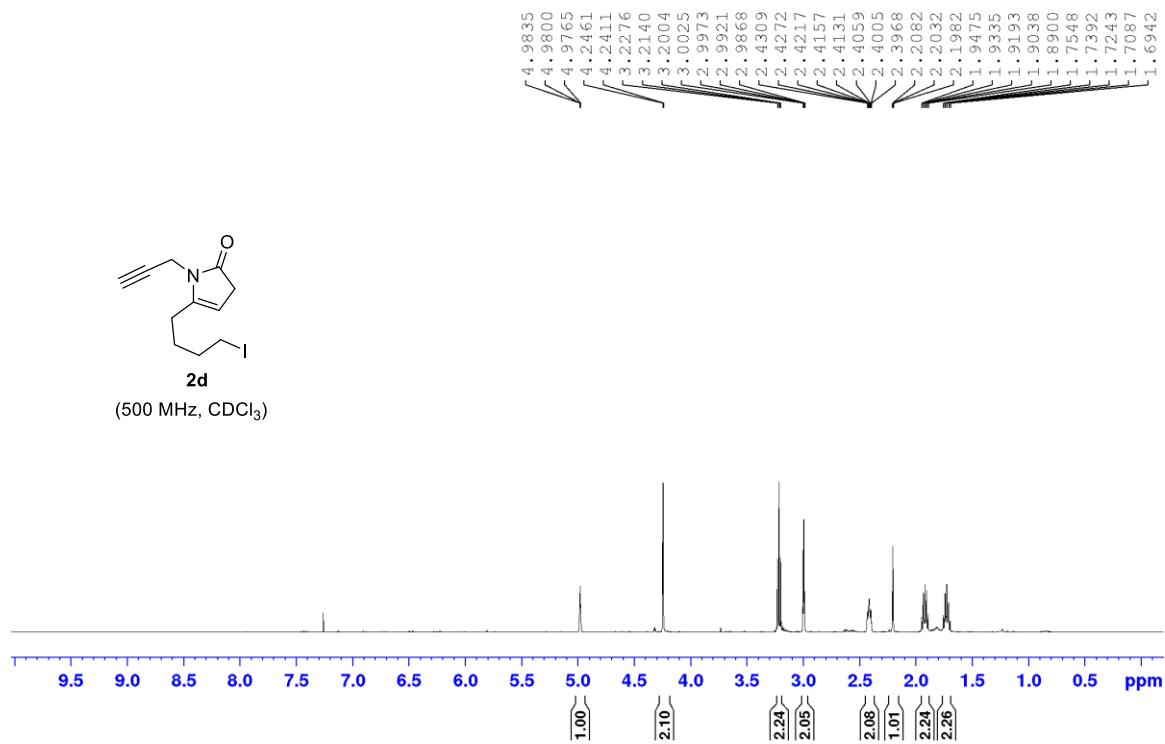








(500 MHz, CDCl₃)



177.21

143.76

98.91

78.60

77.25

77.00

76.75

71.47

36.49

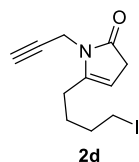
32.60

28.89

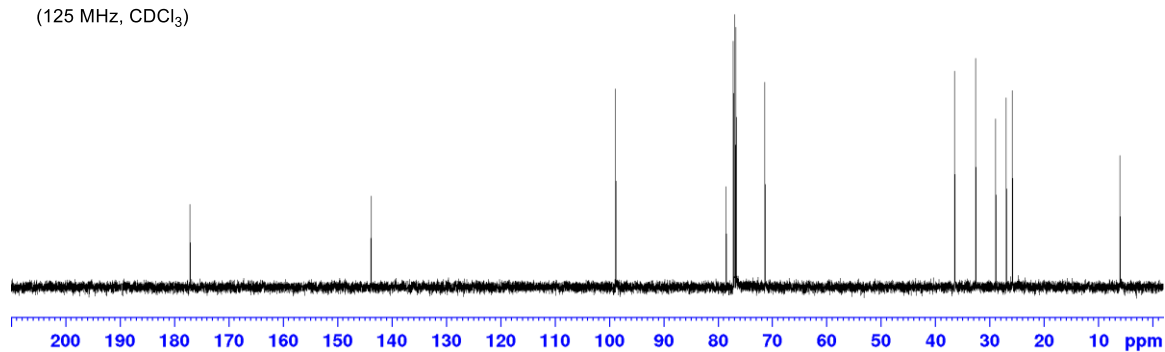
26.97

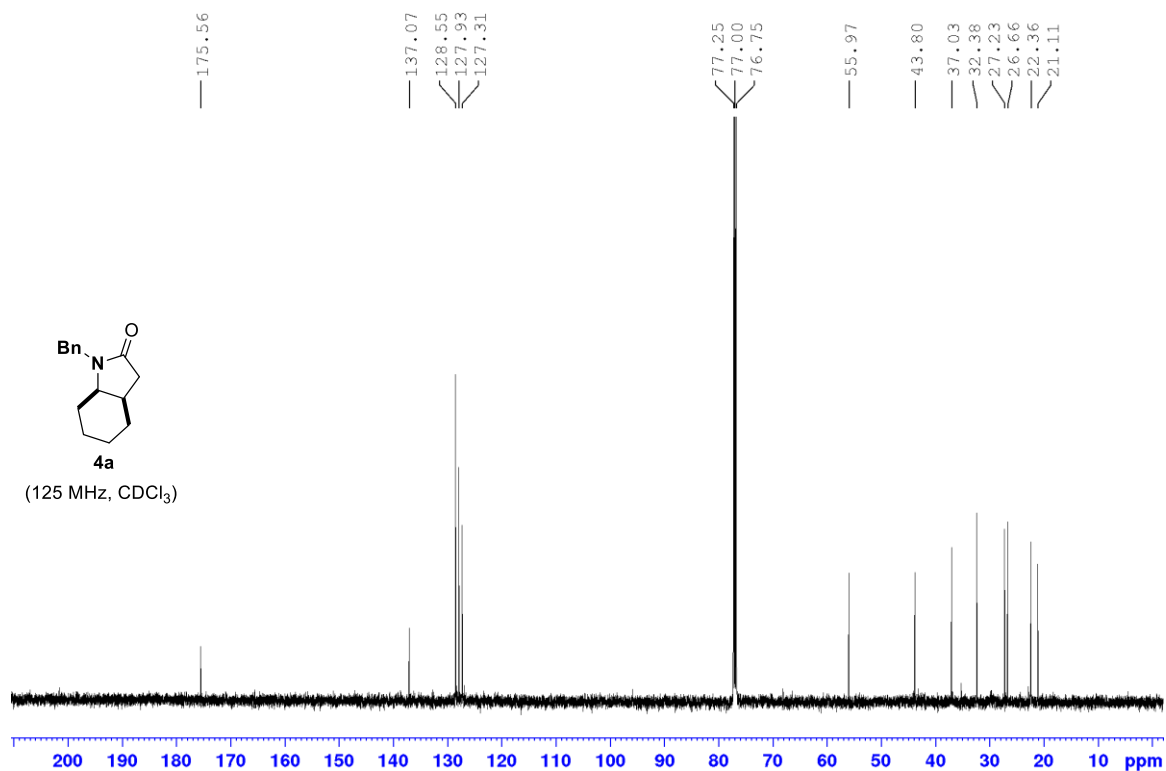
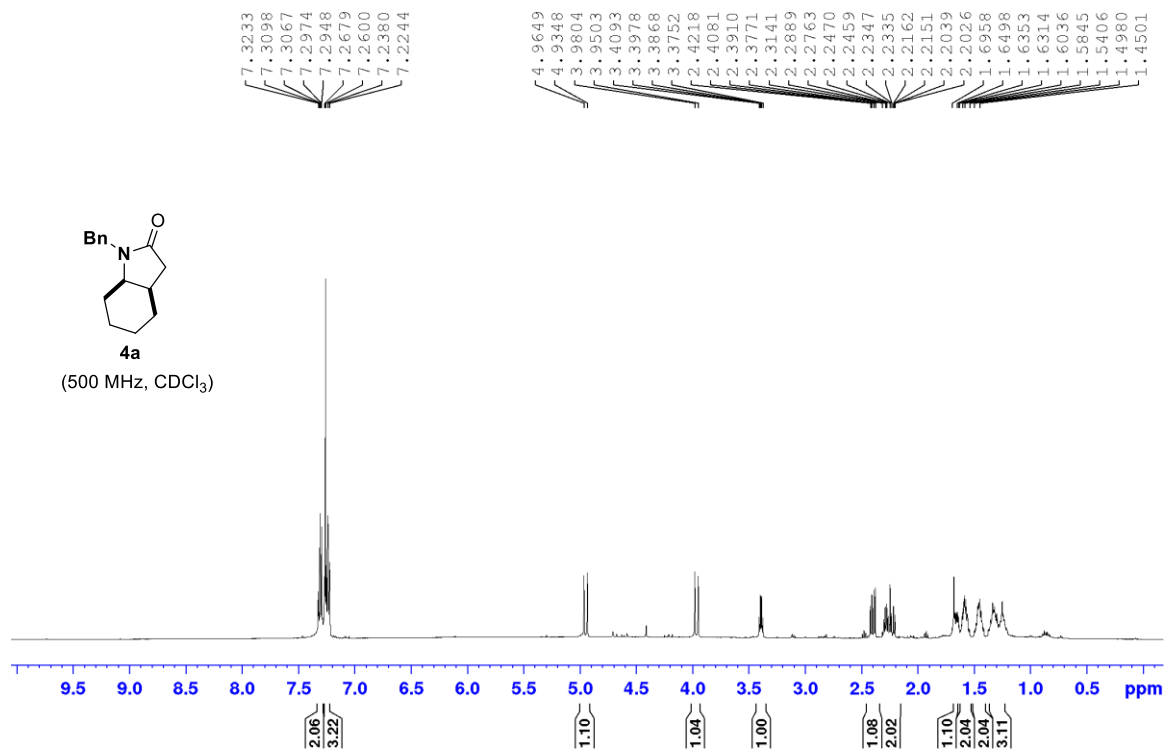
25.83

6.05

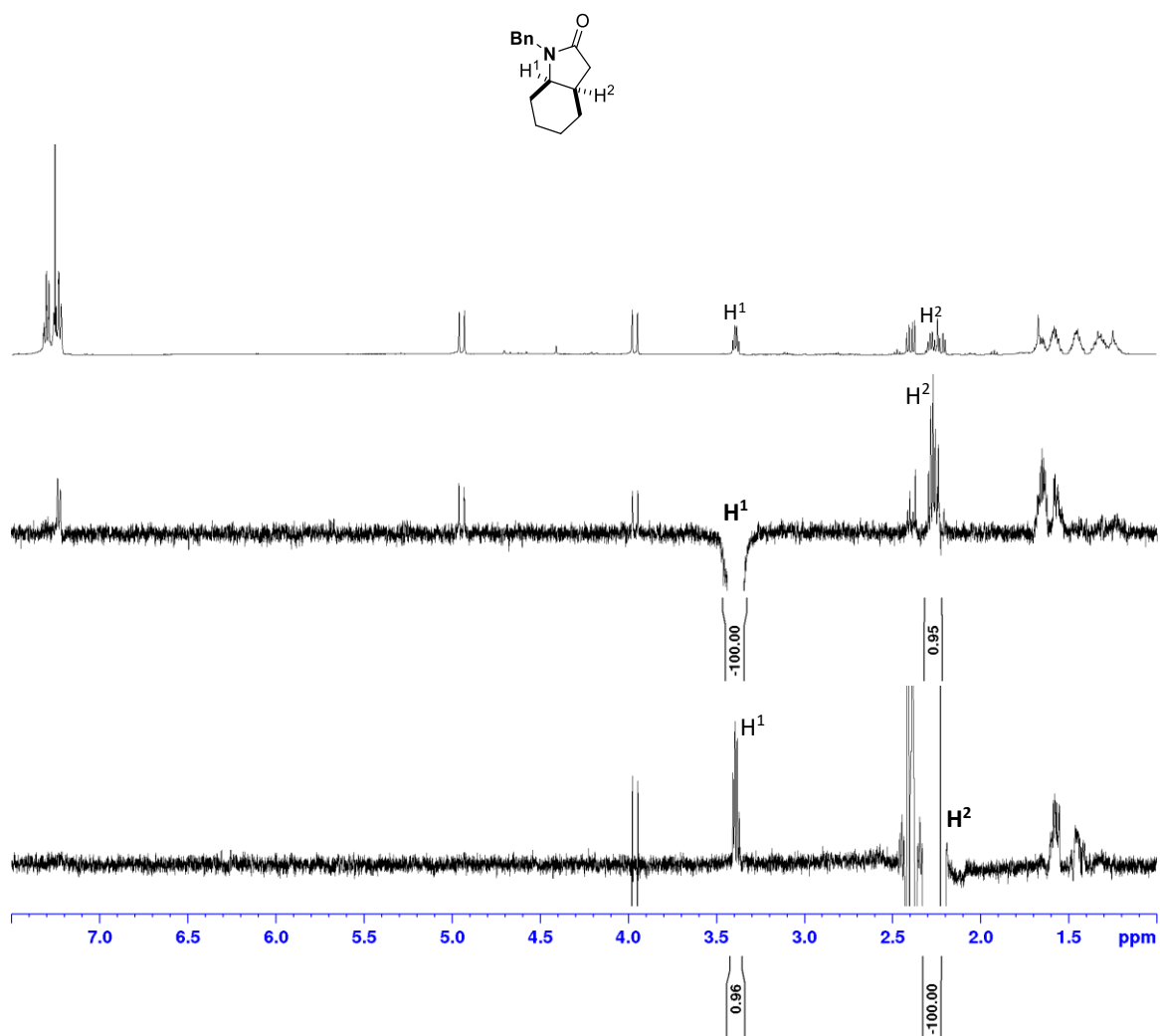


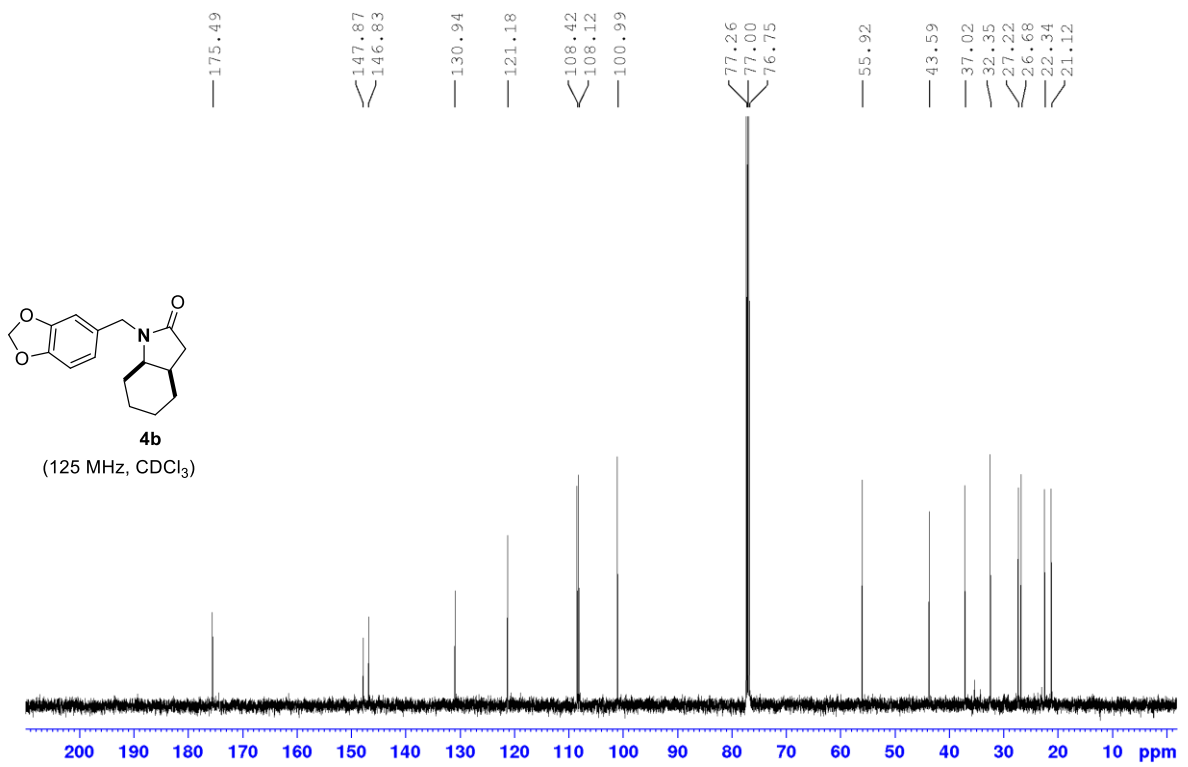
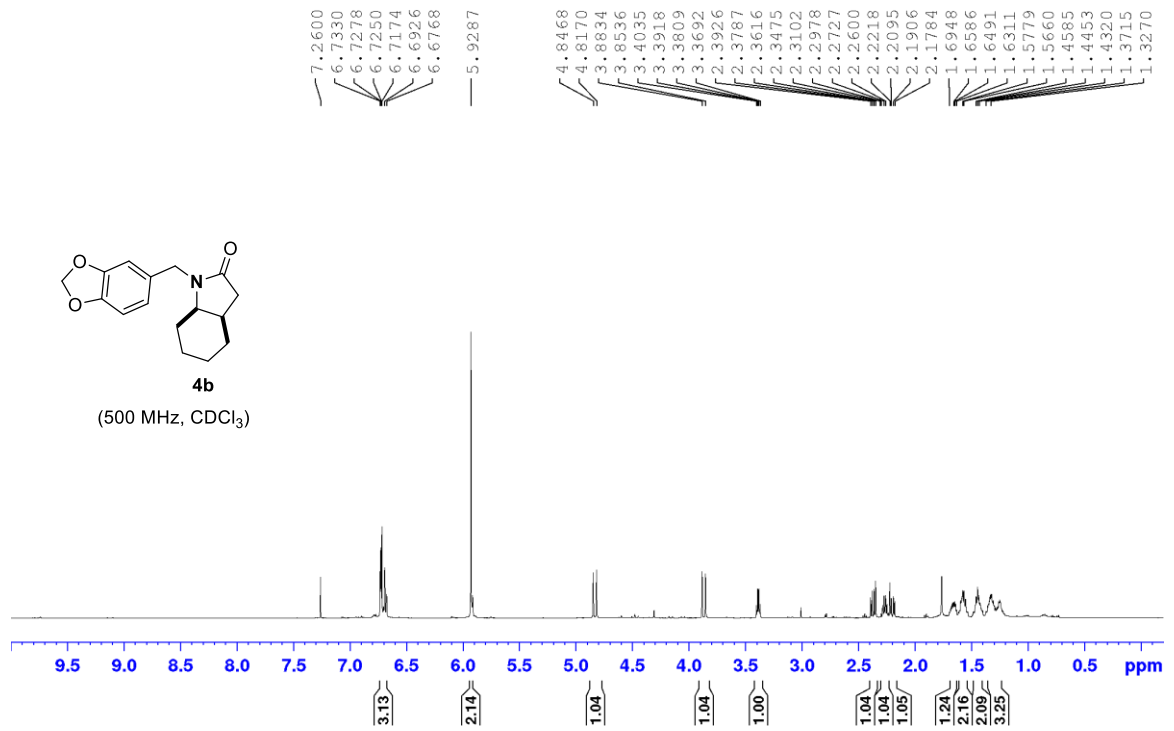
(125 MHz, CDCl₃)

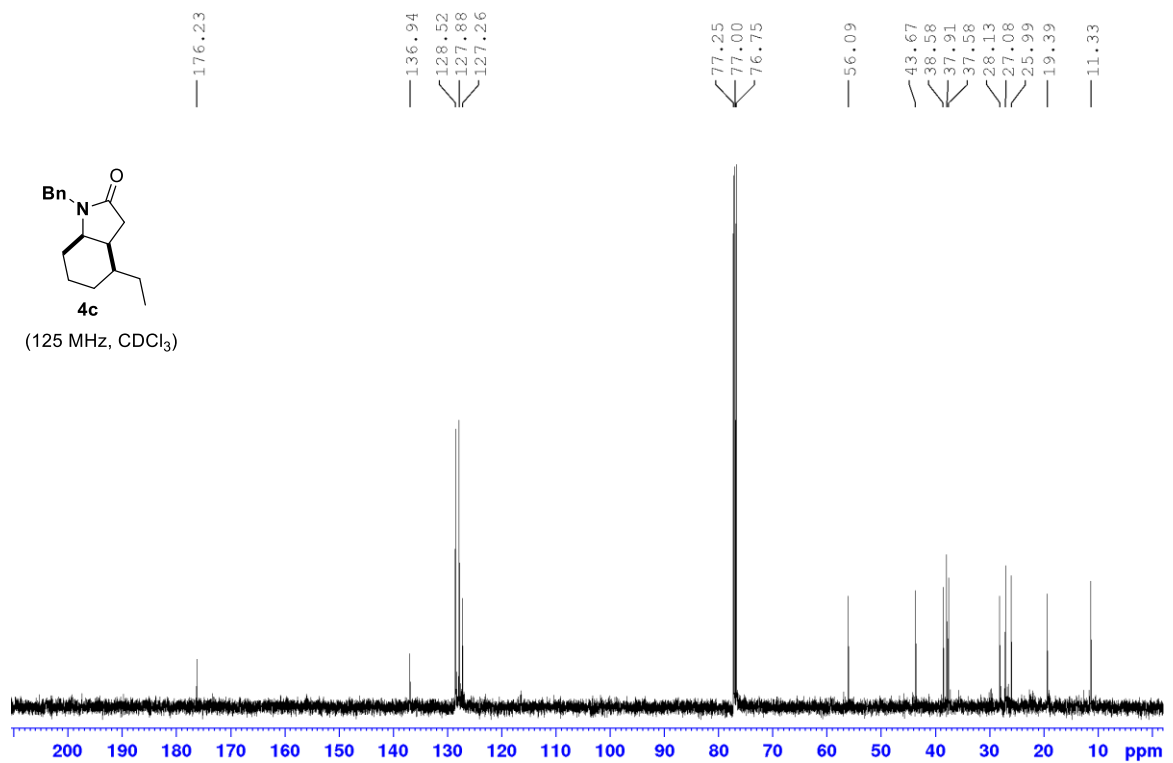
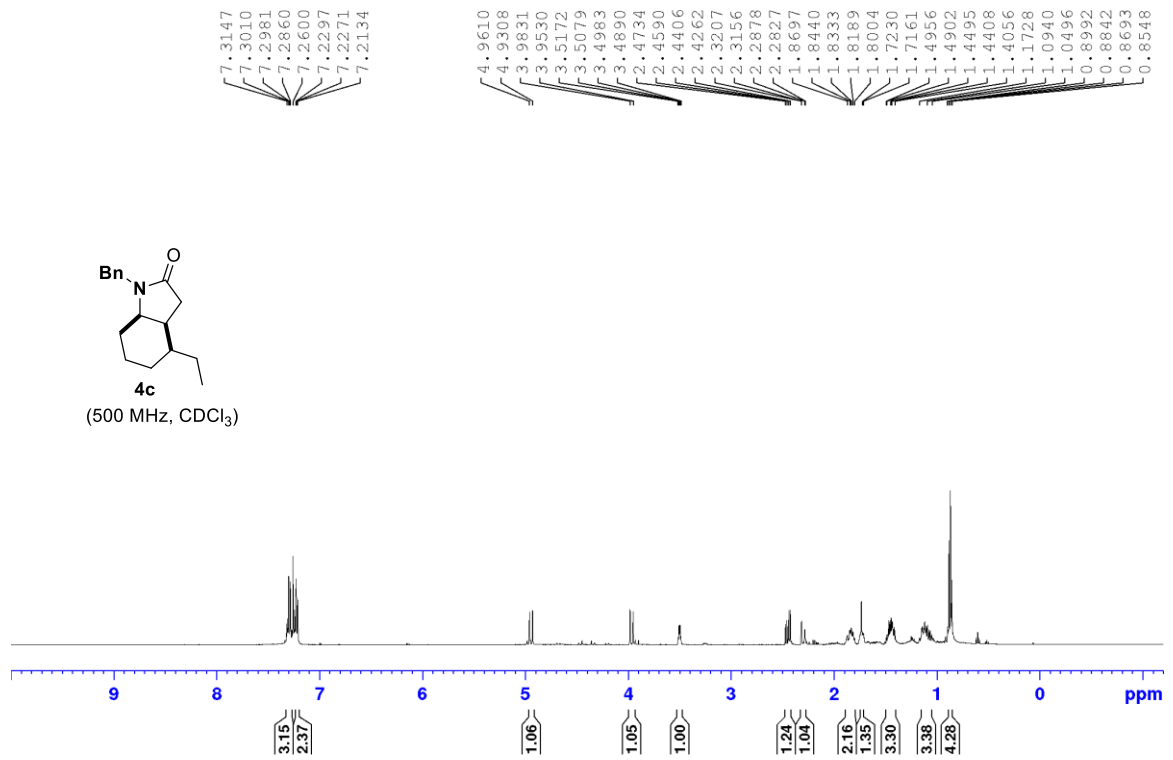




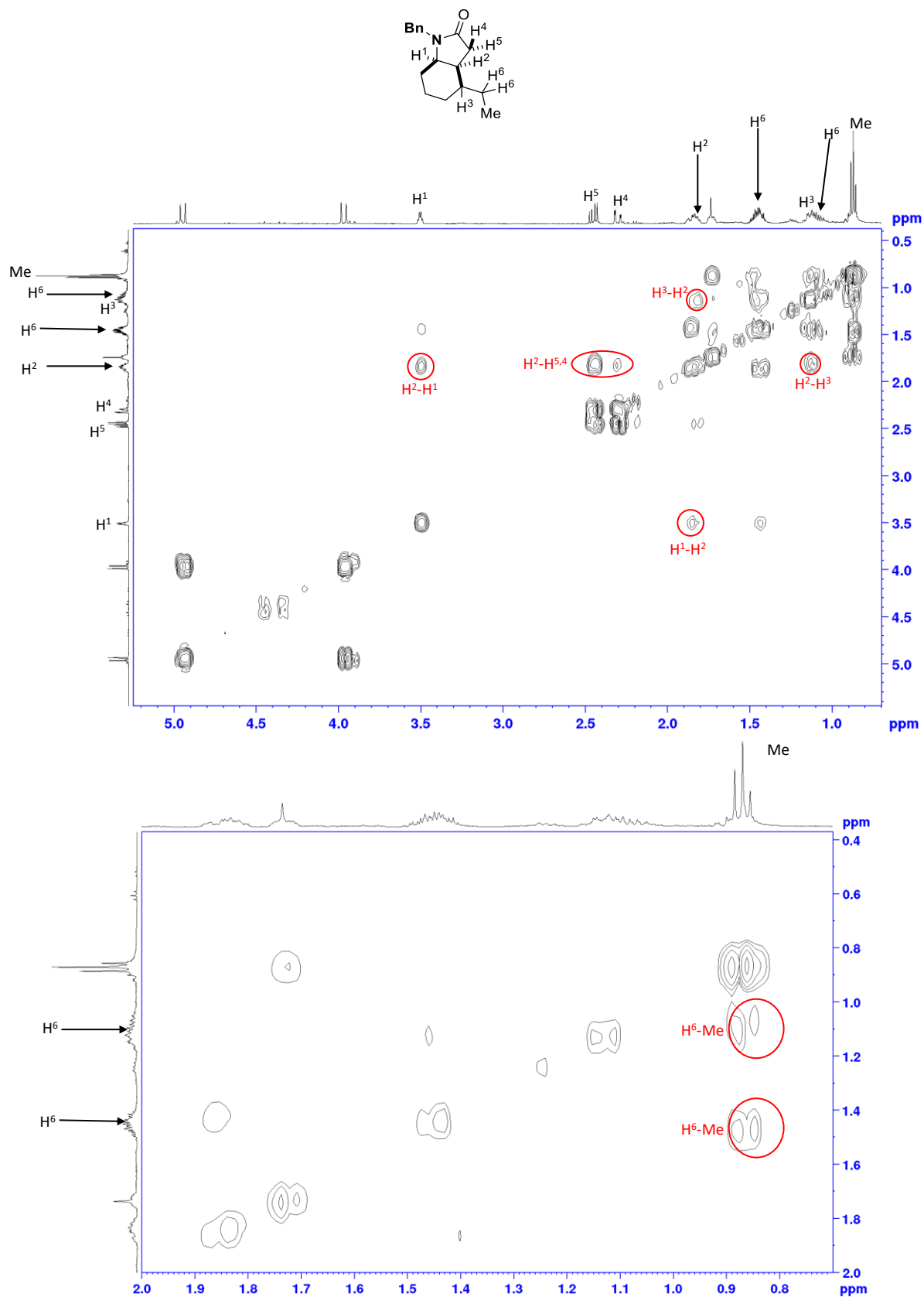
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 4a



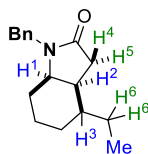




Αλληλεπιδράσεις COSY της ένωσης 4c

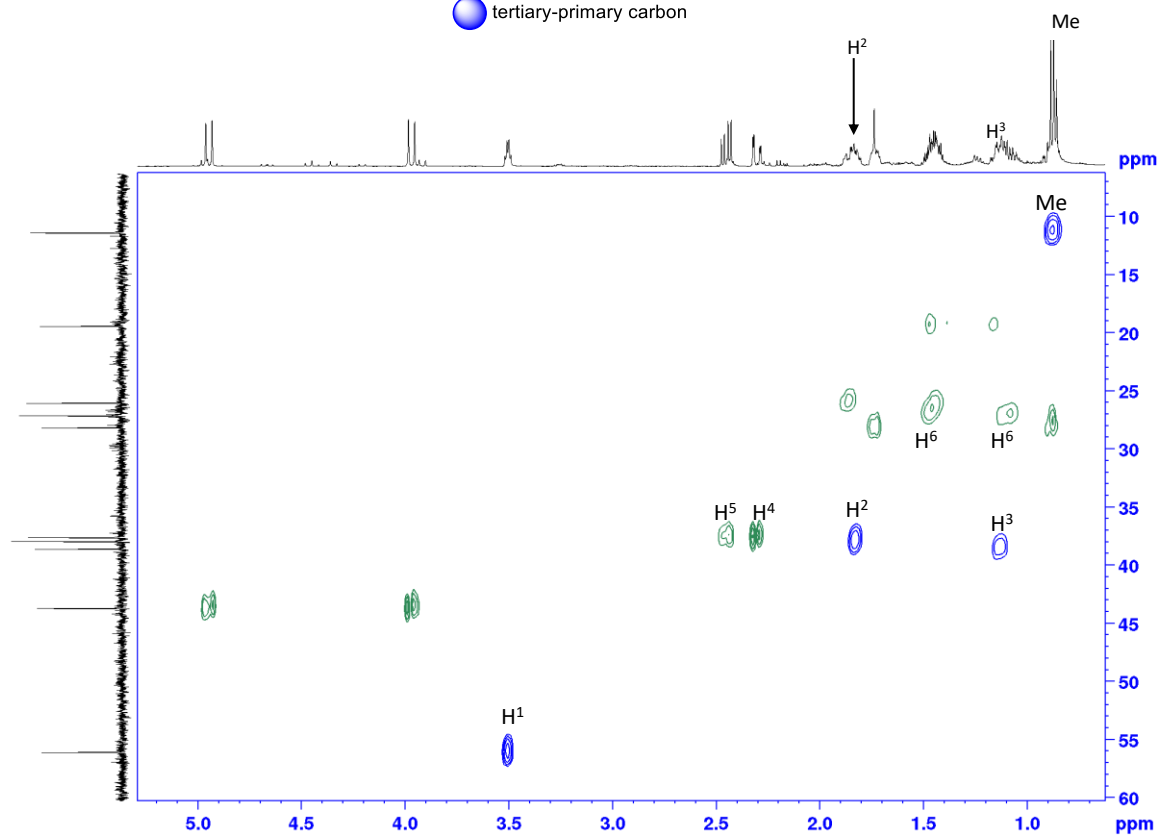


Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 4c

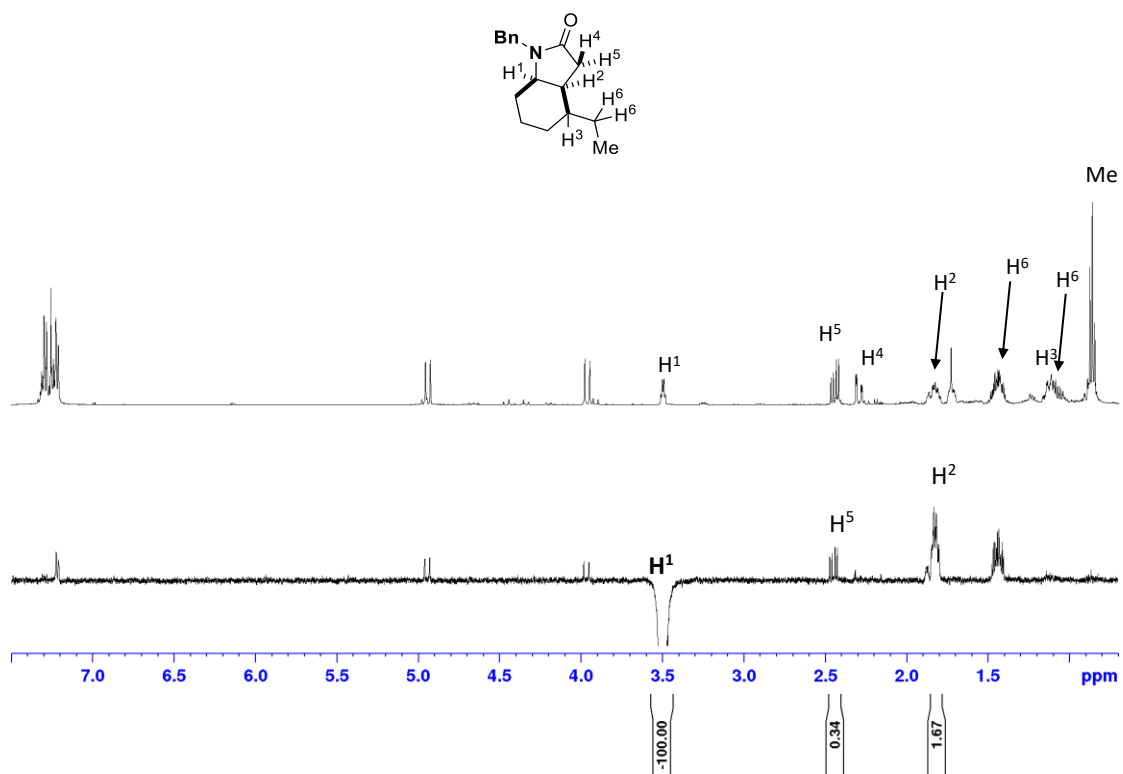


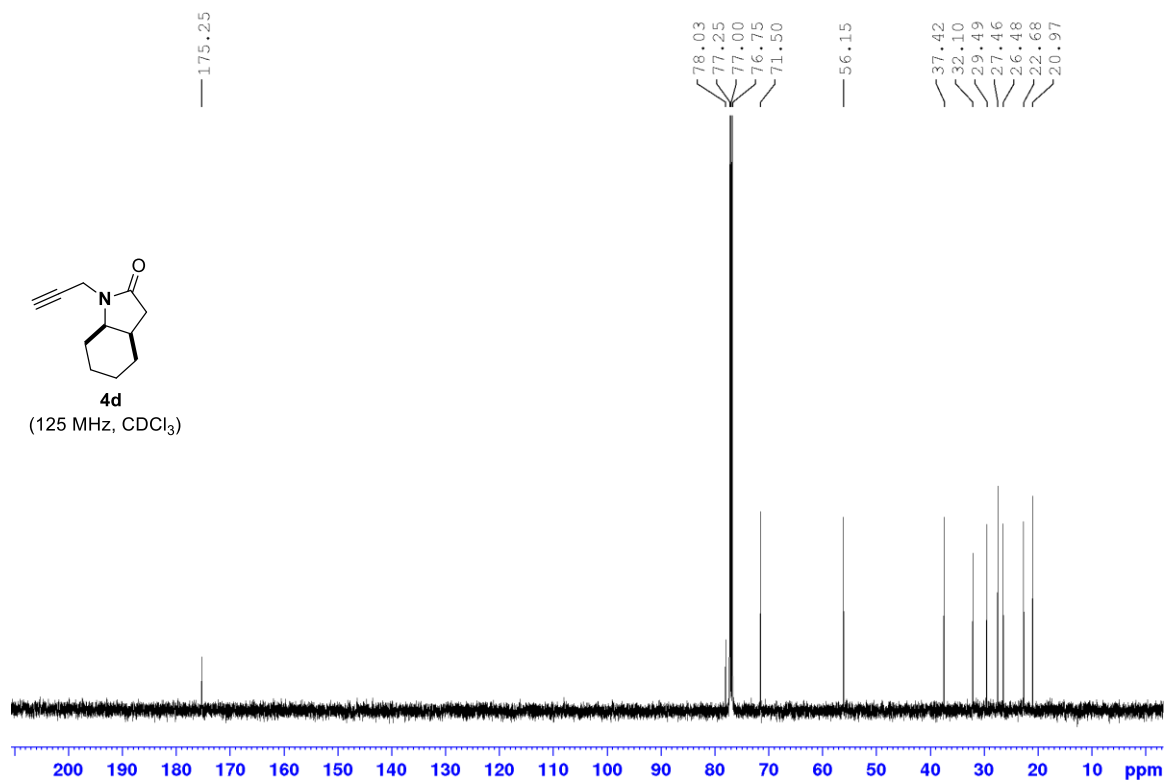
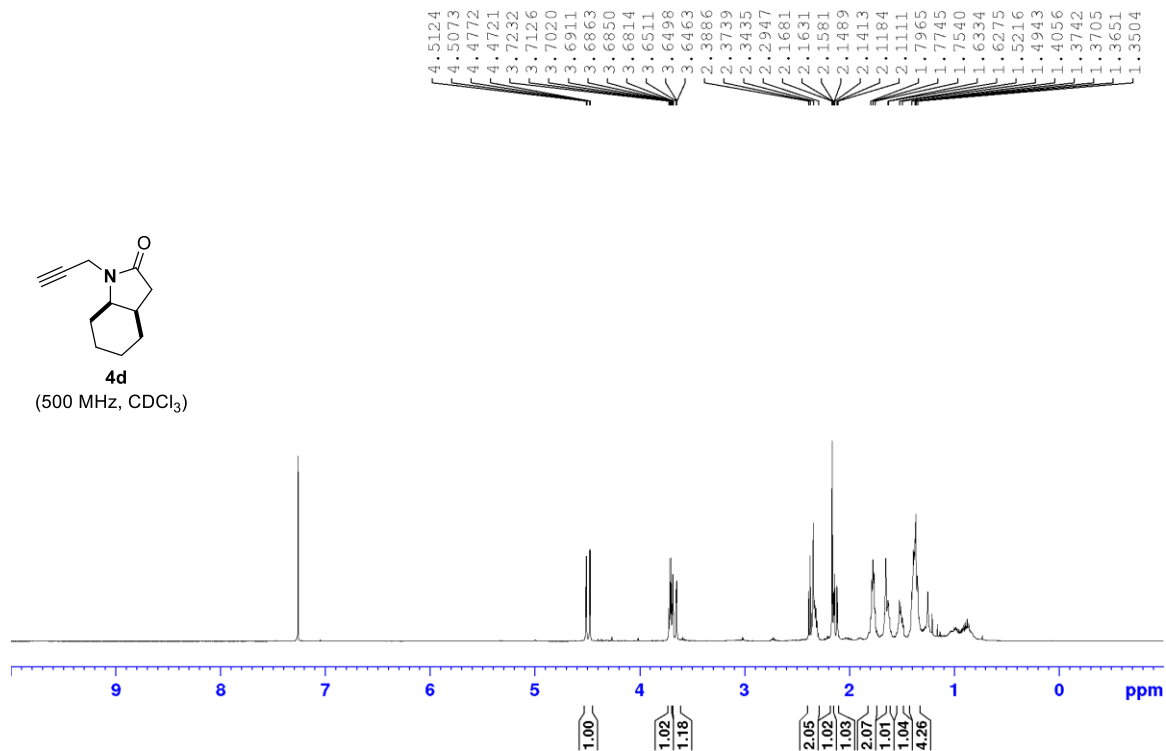
● secondary carbon

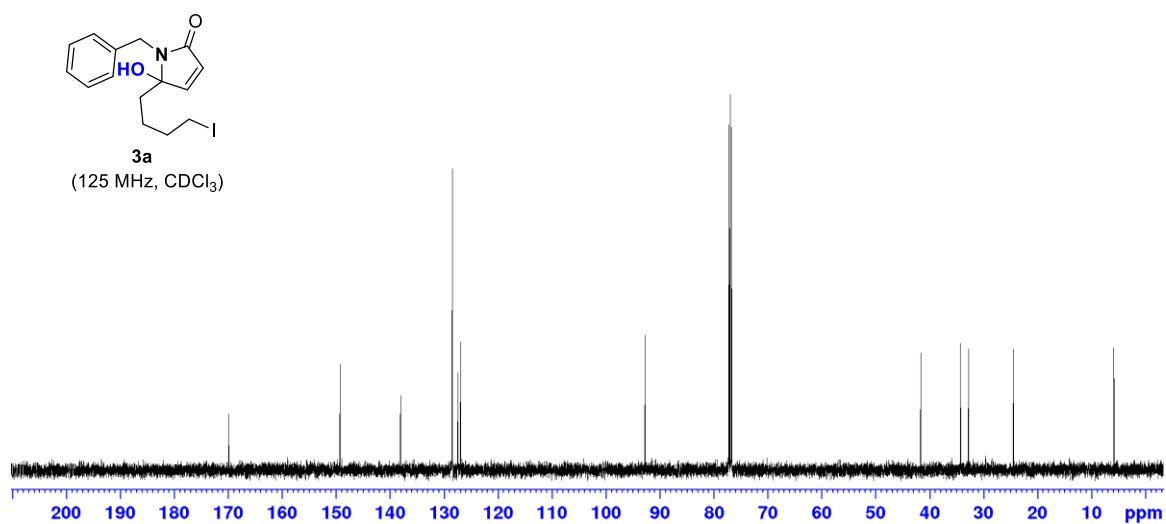
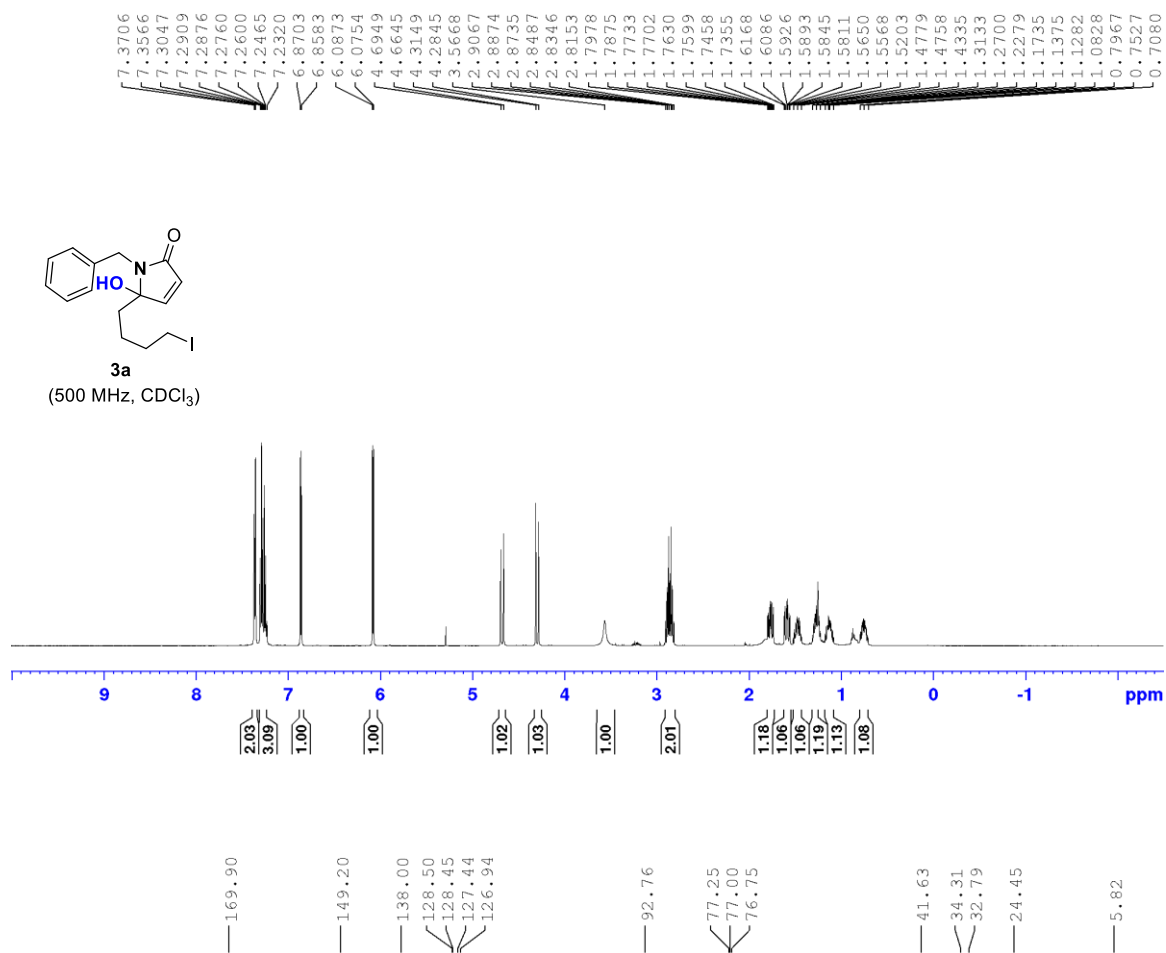
● tertiary-primary carbon

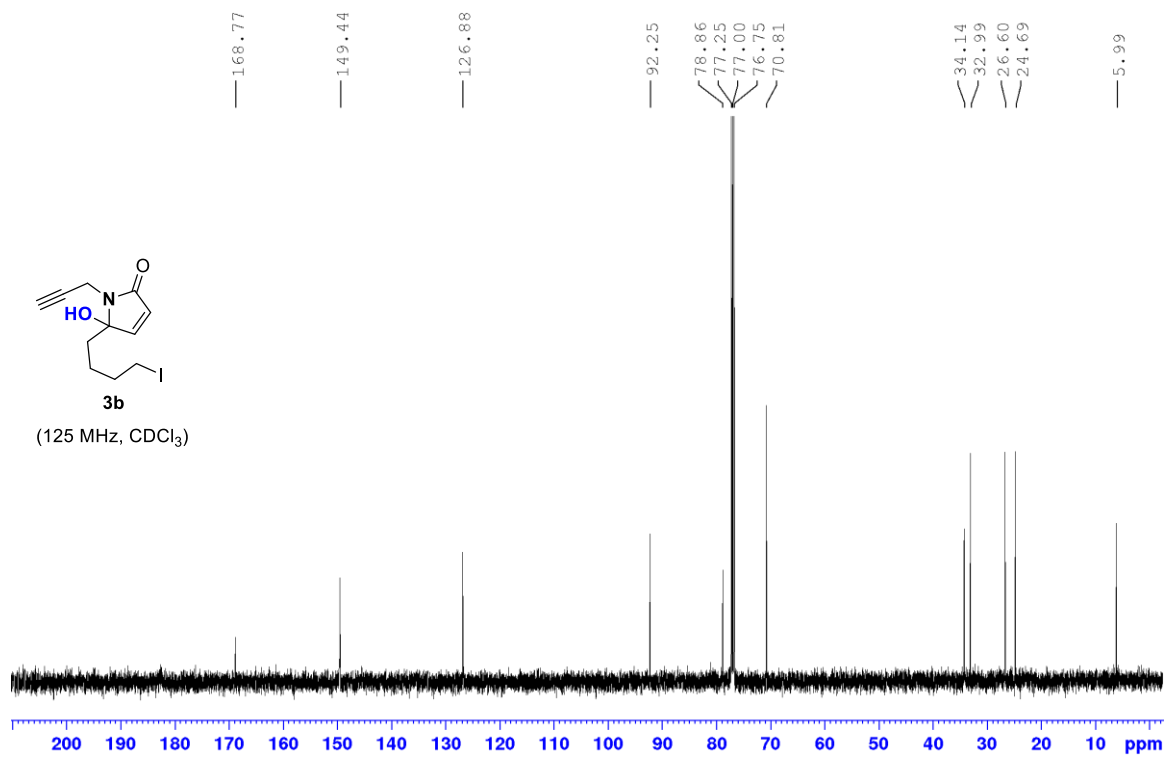
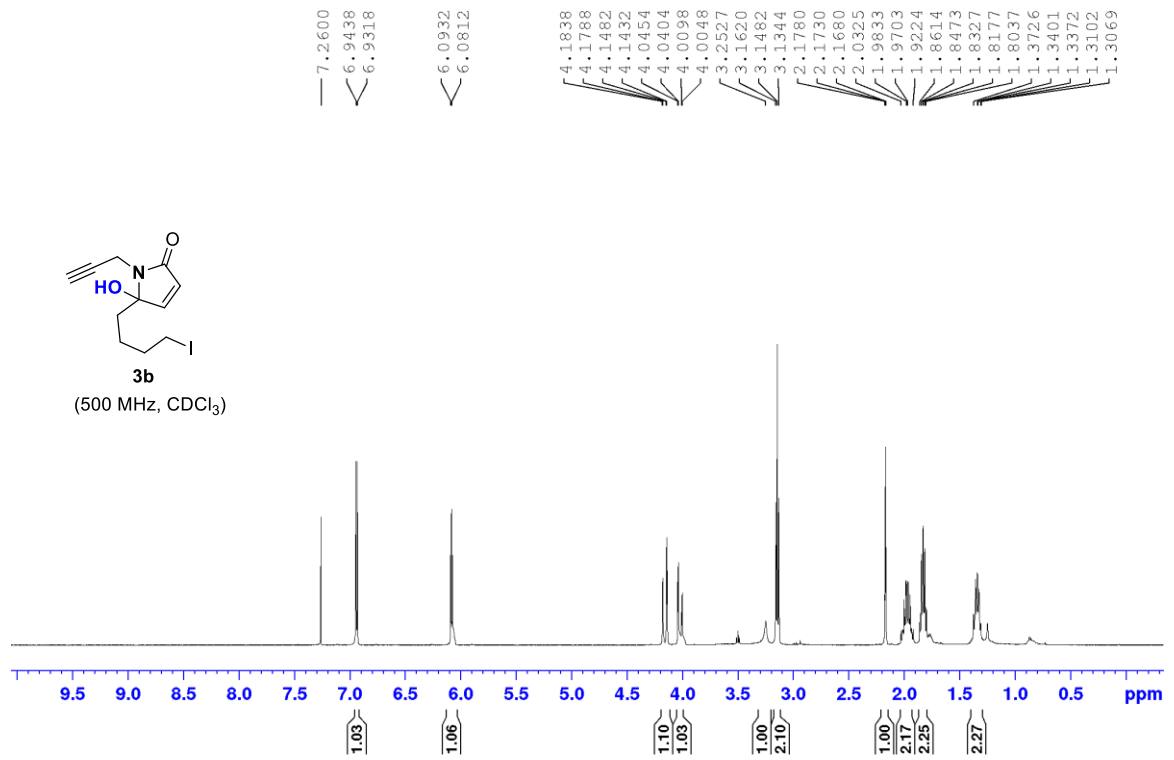


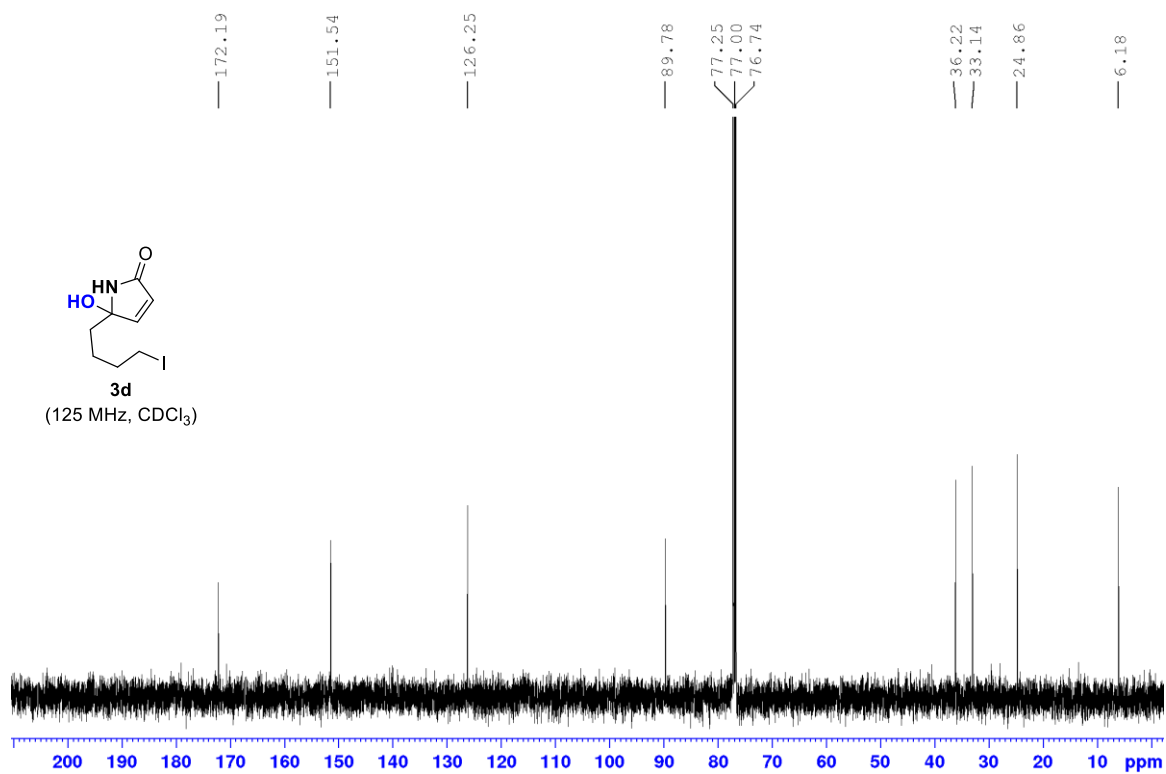
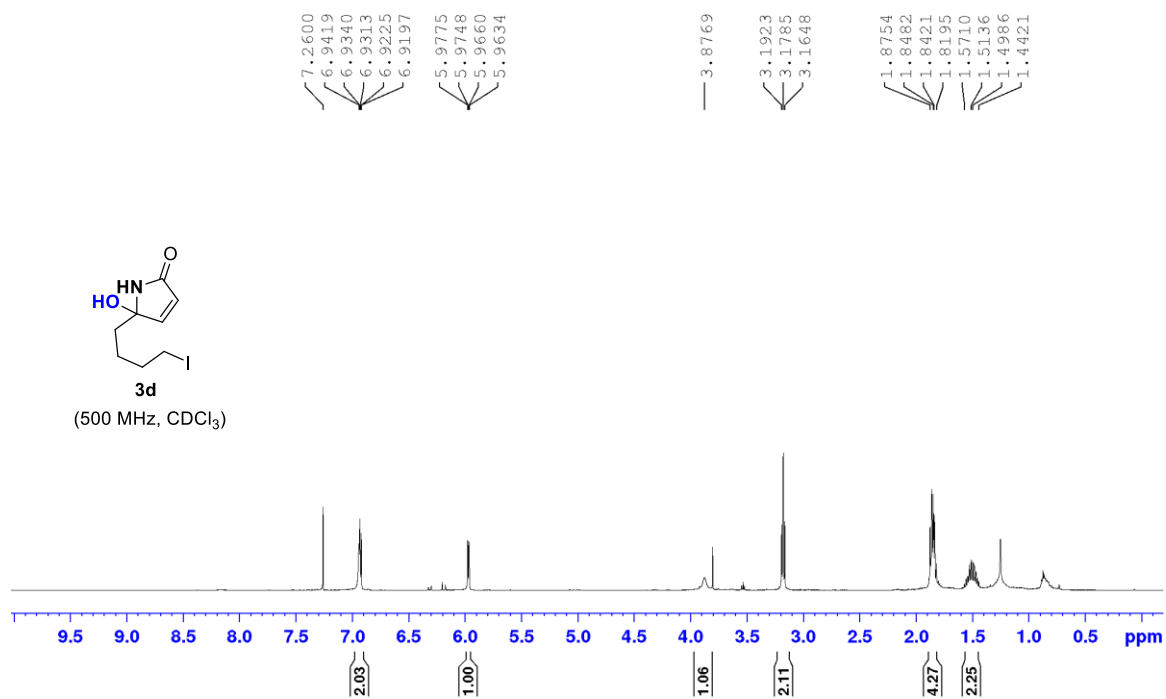
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 4c

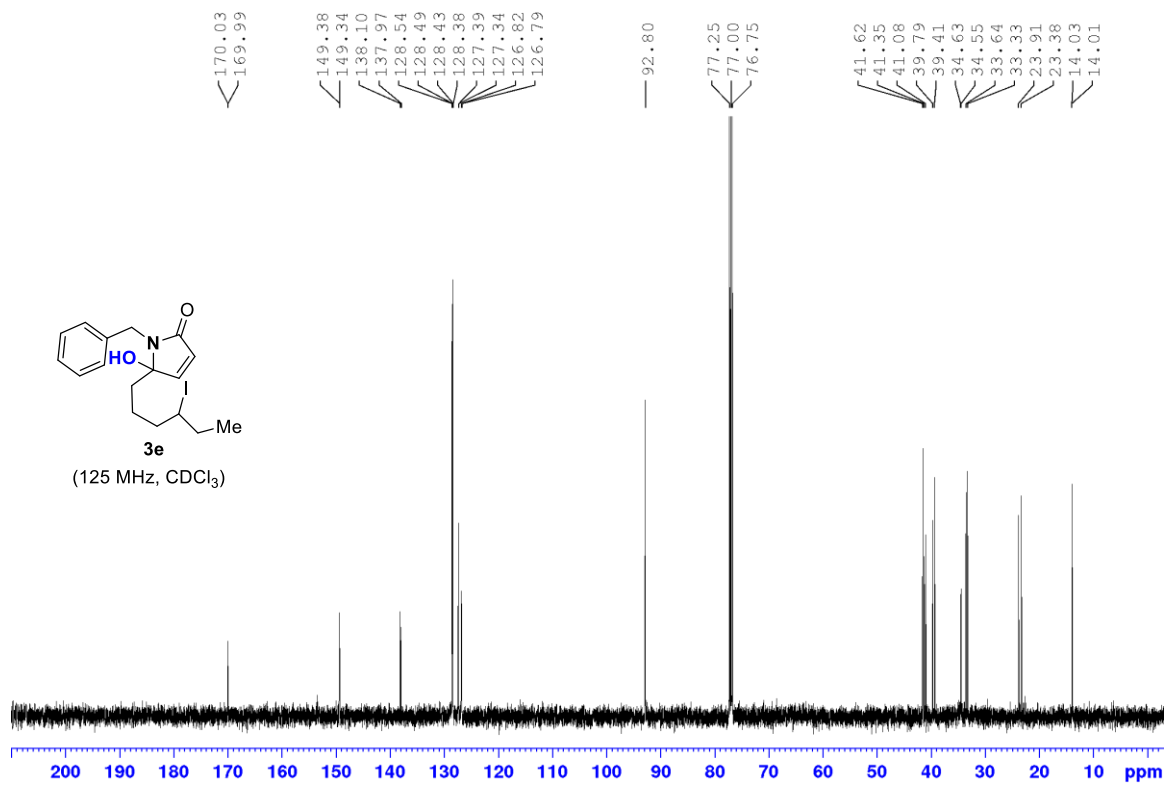
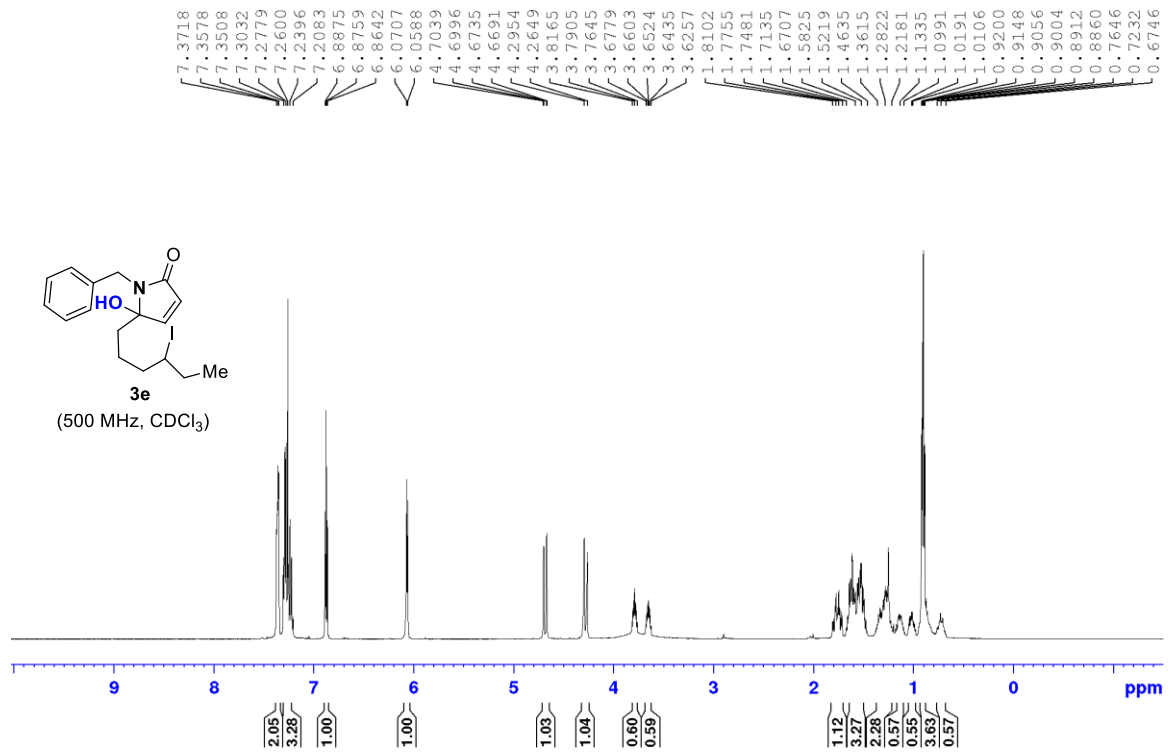


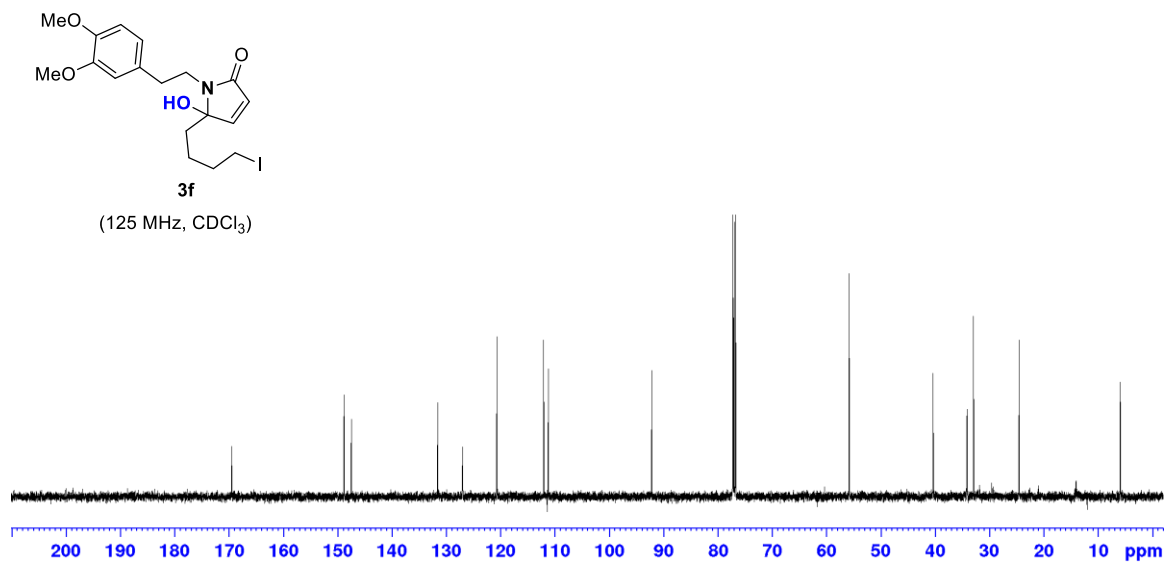
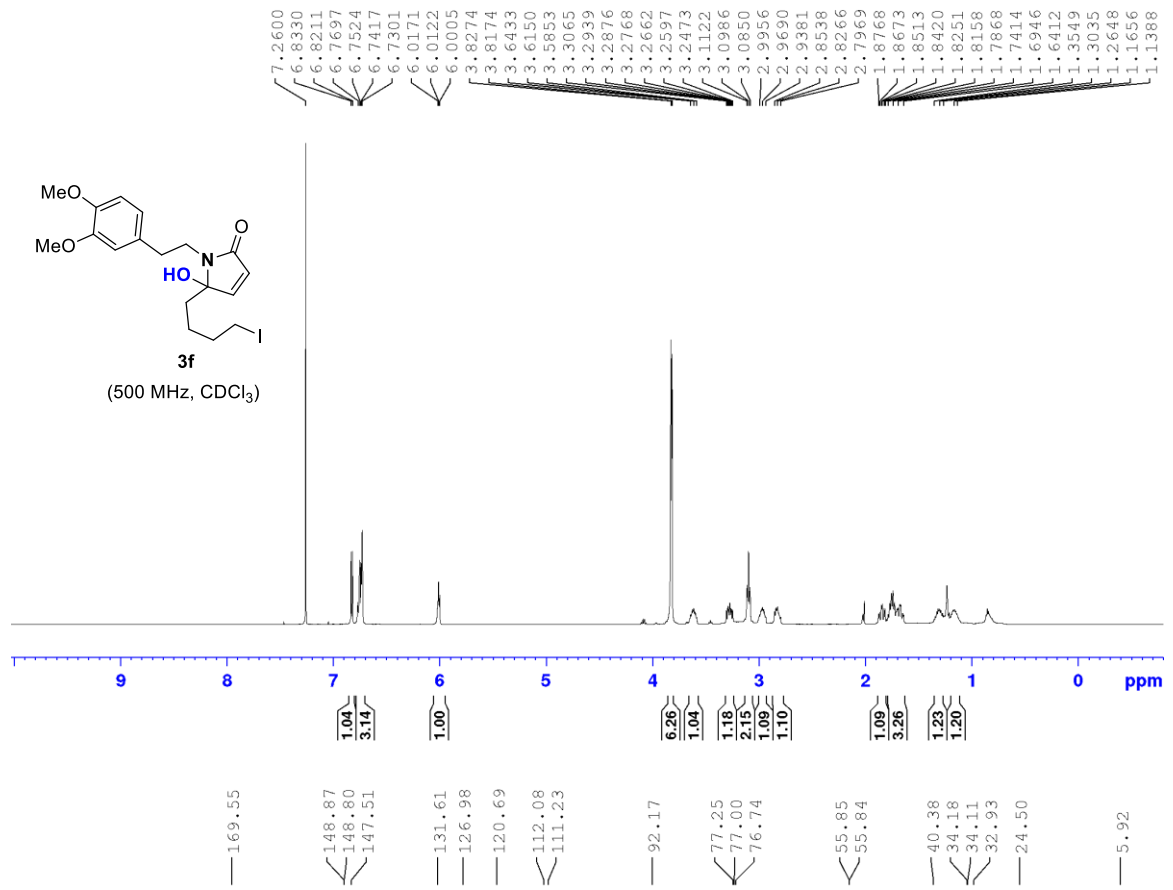


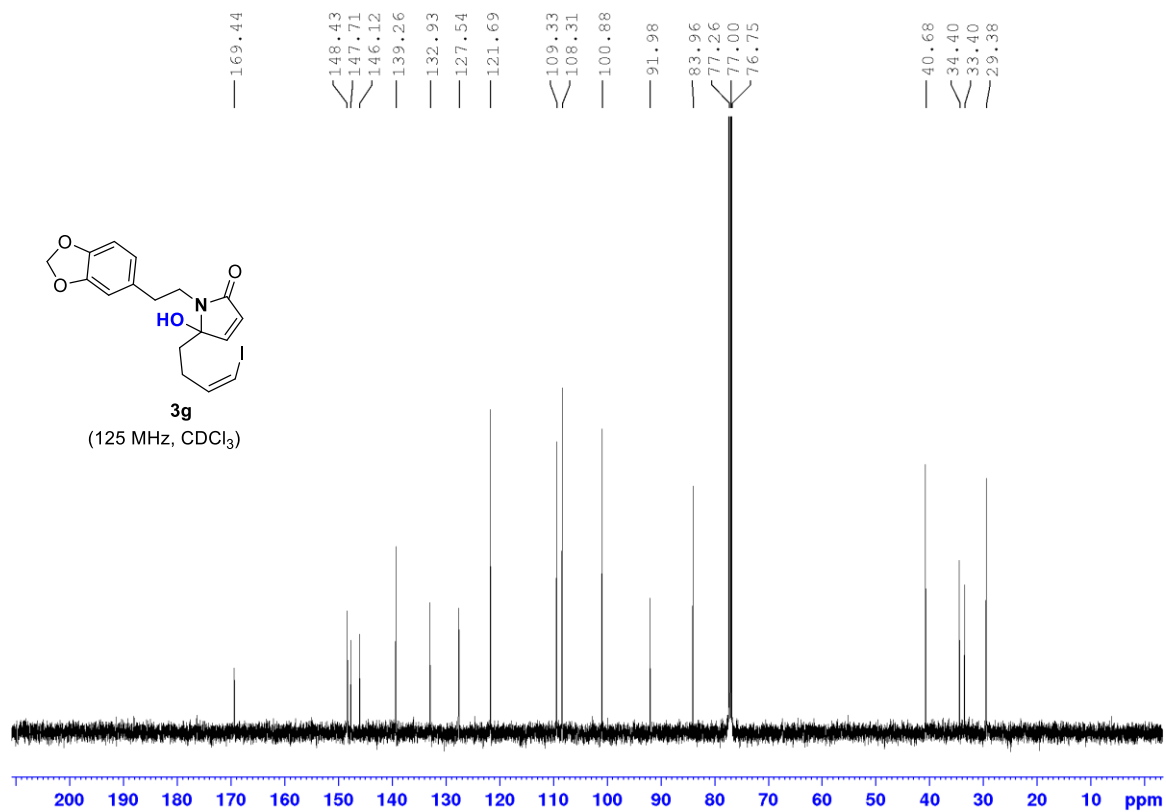
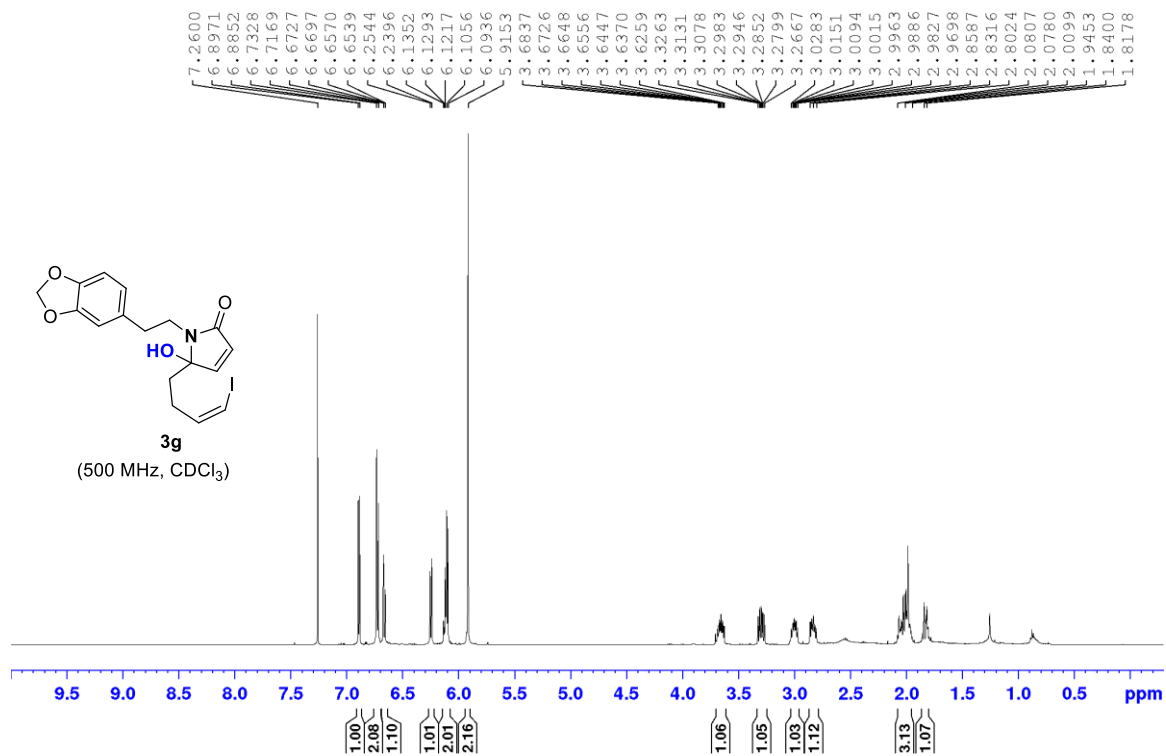


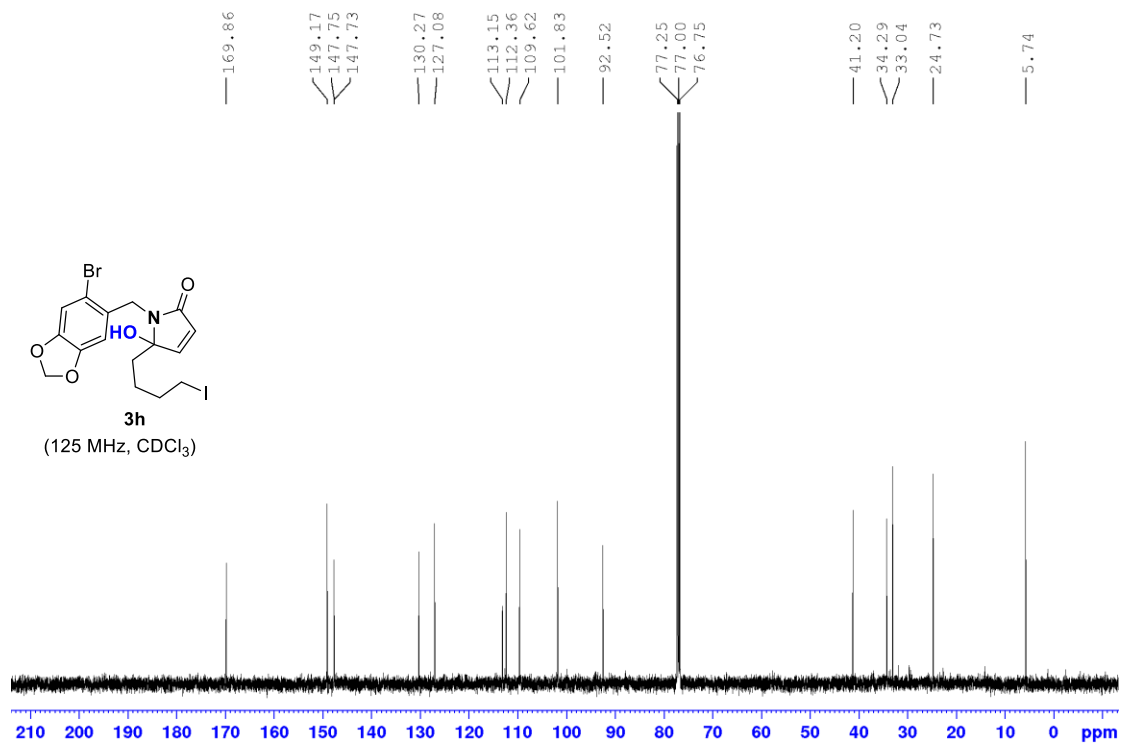
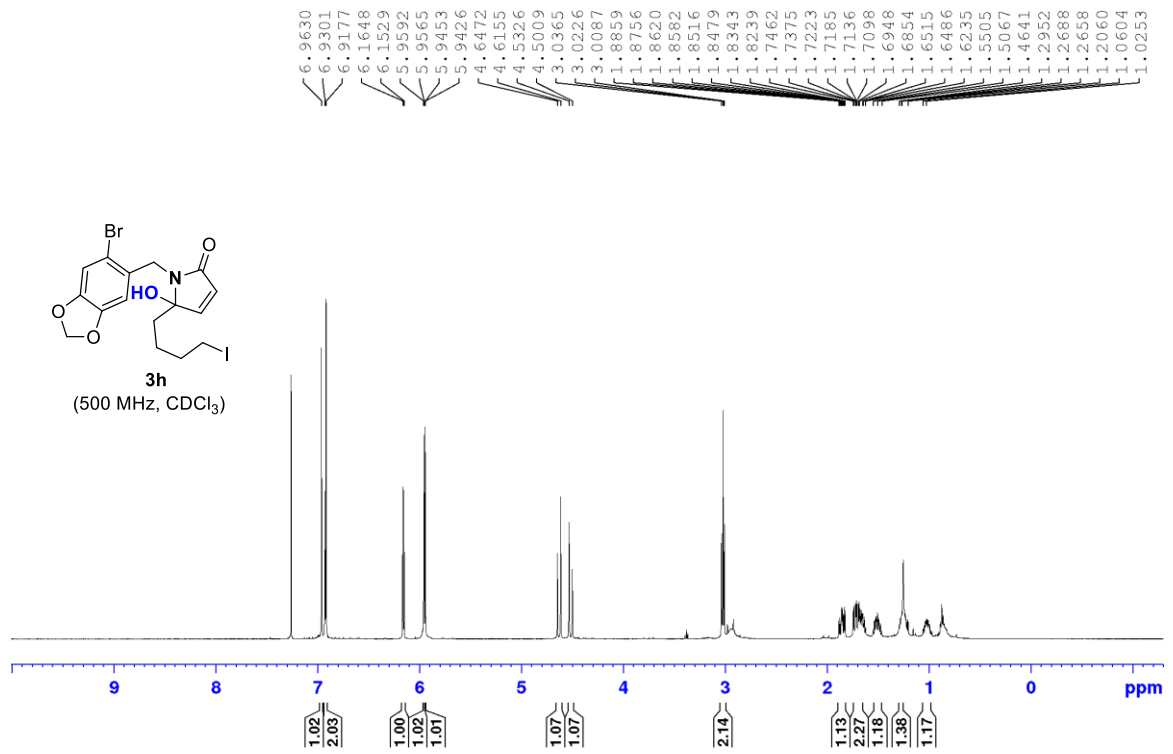


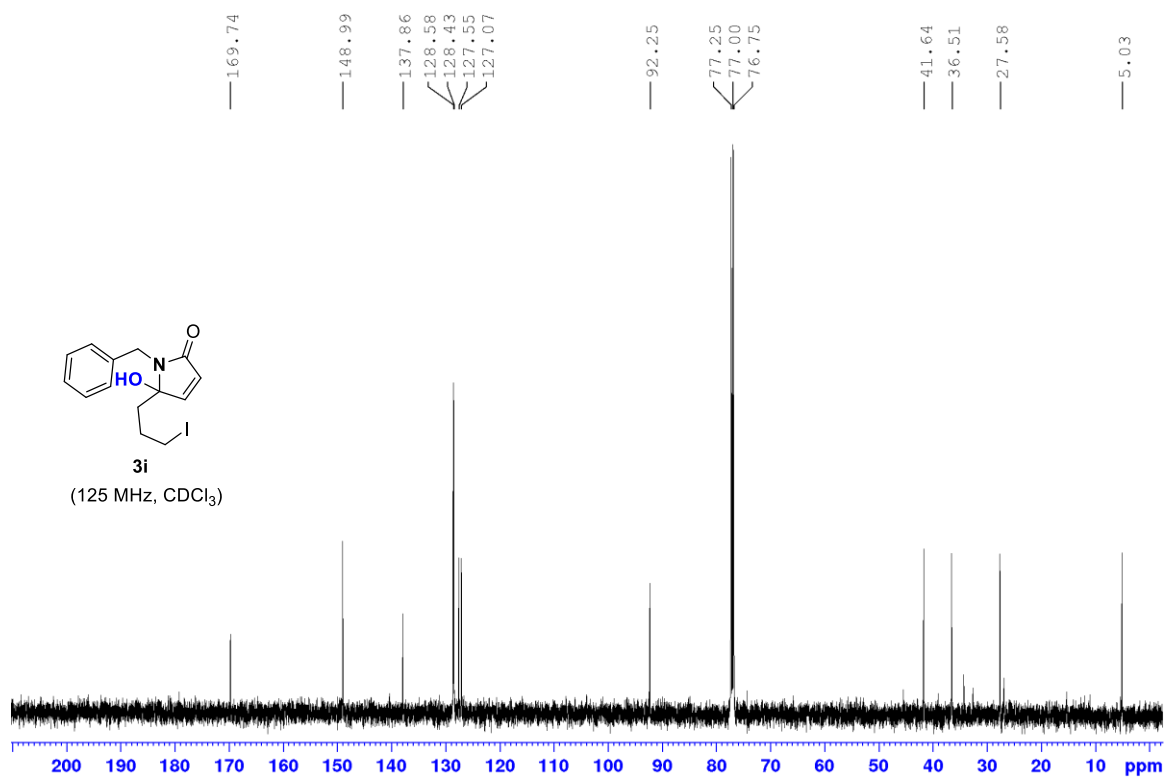
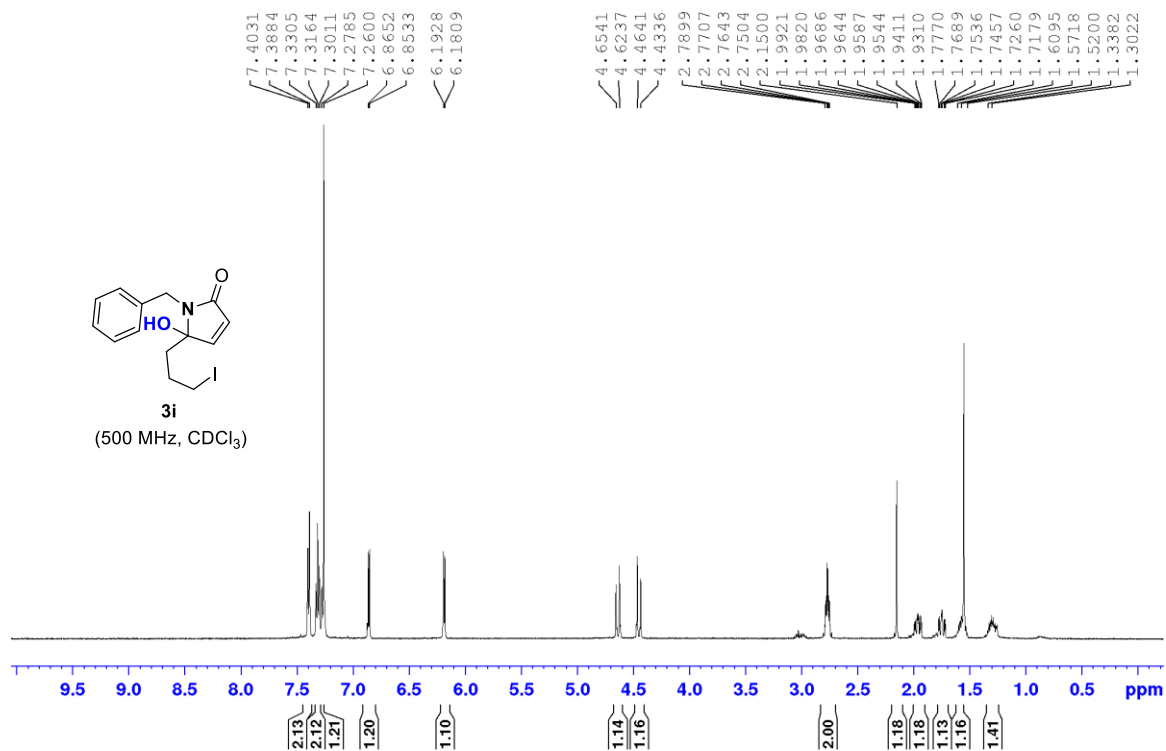


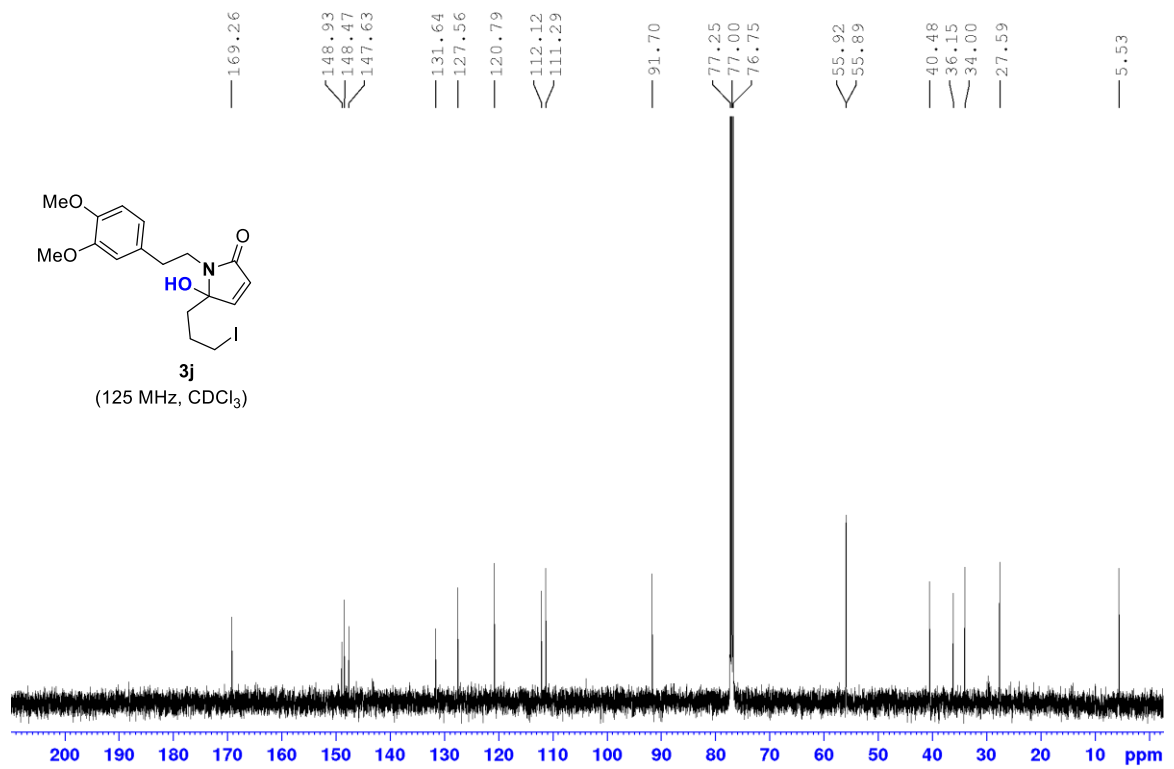
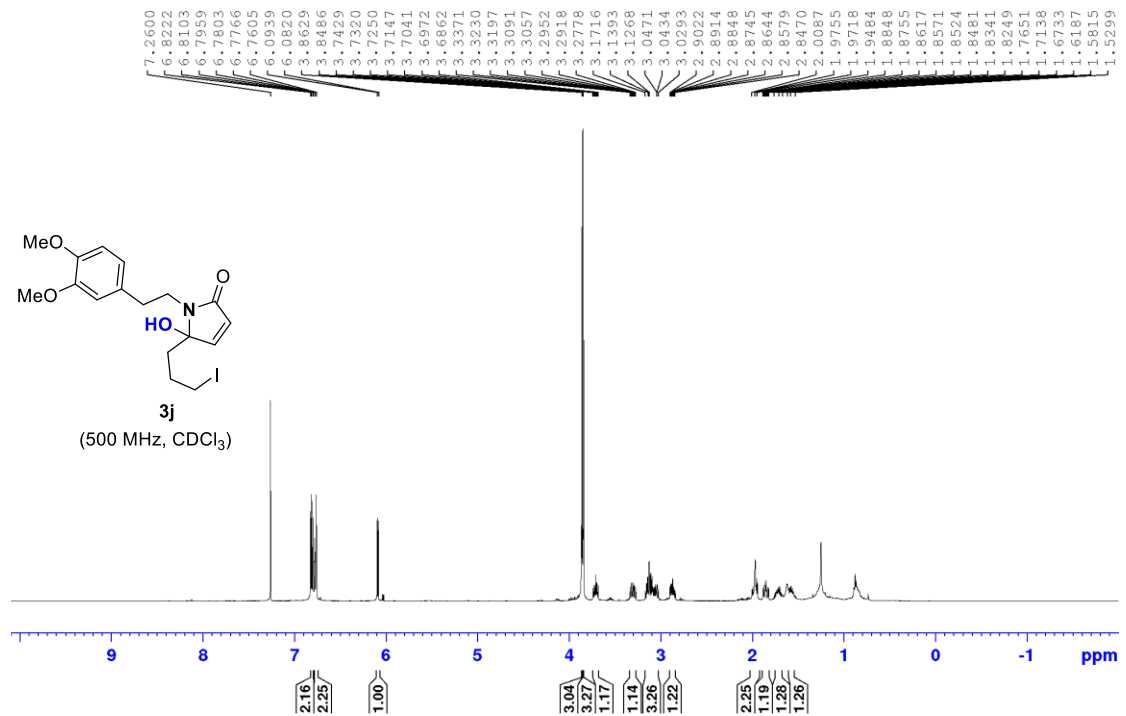


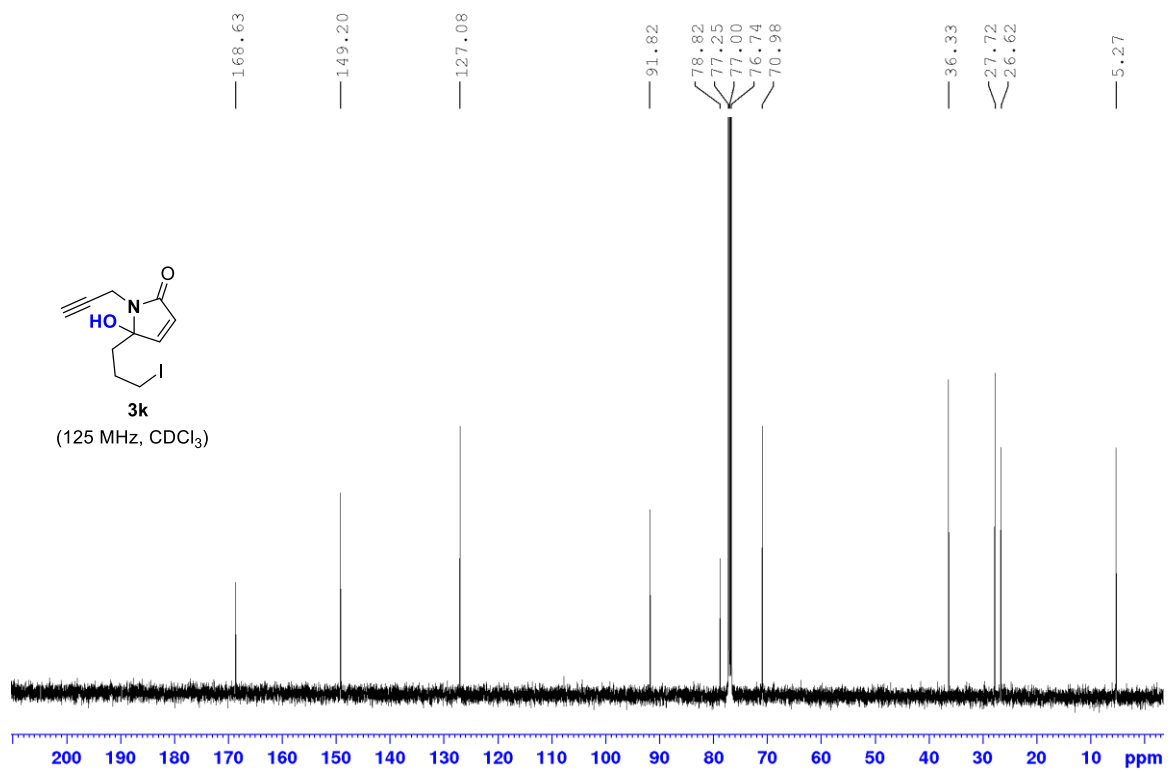
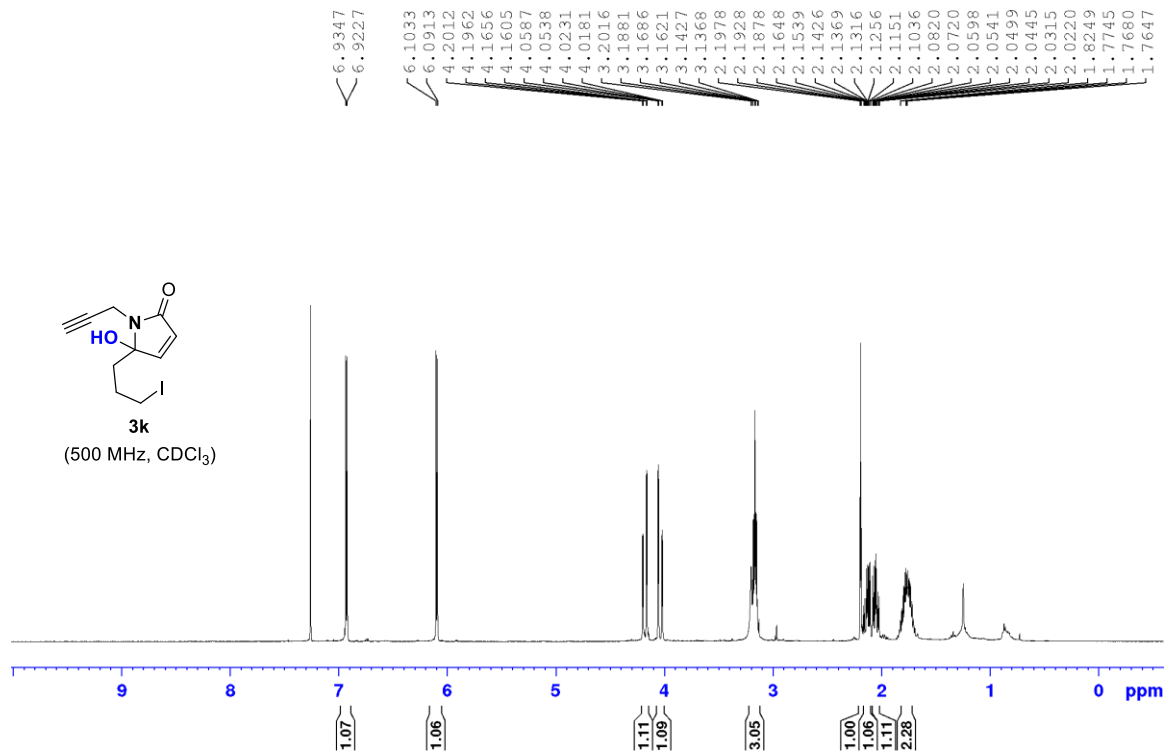


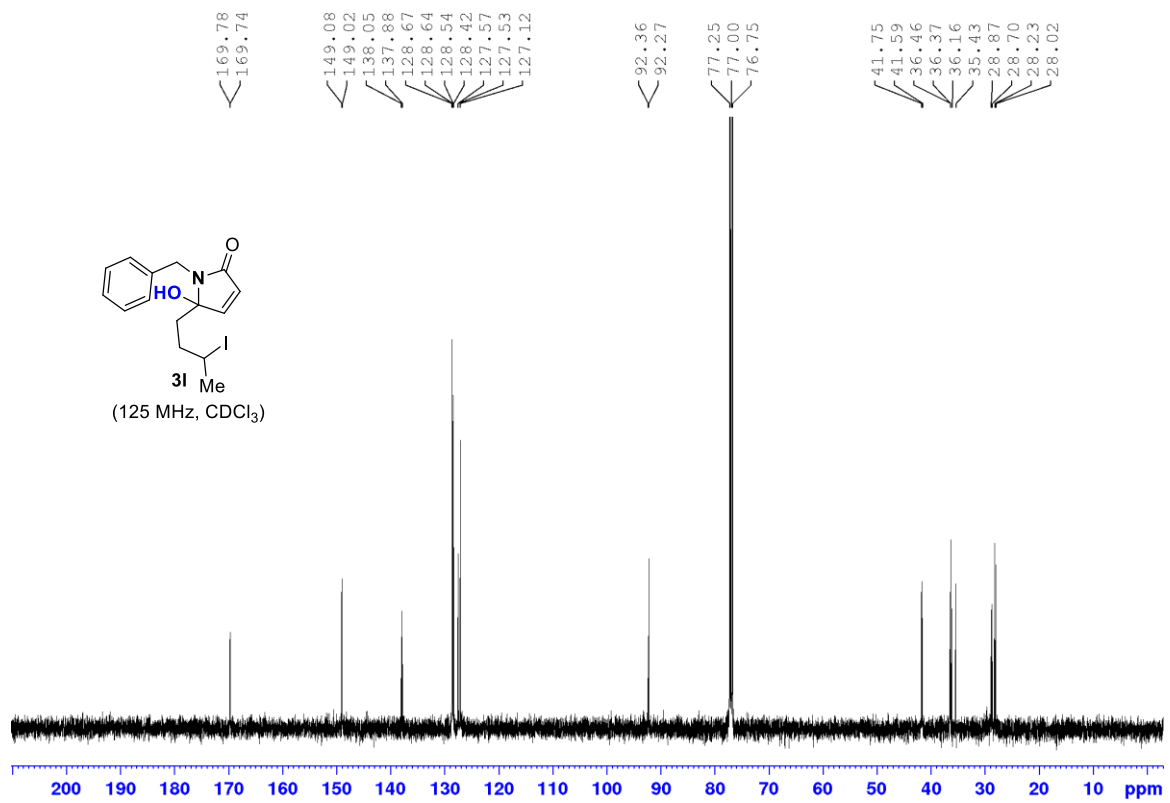
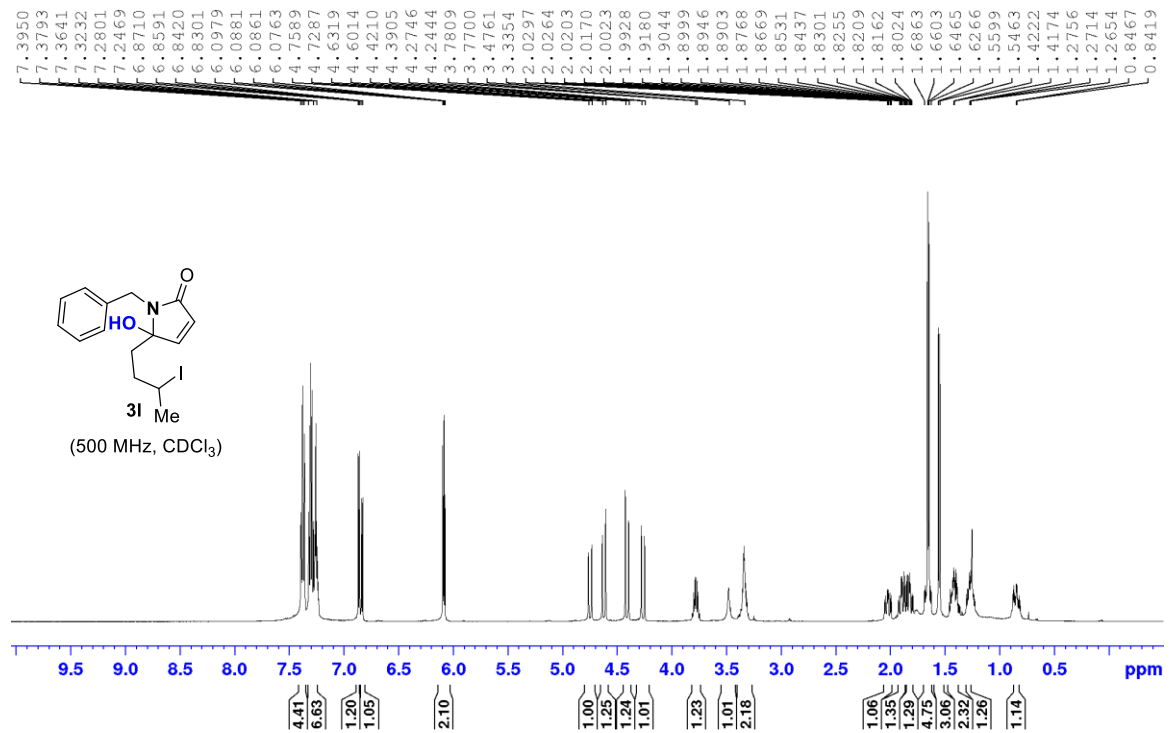


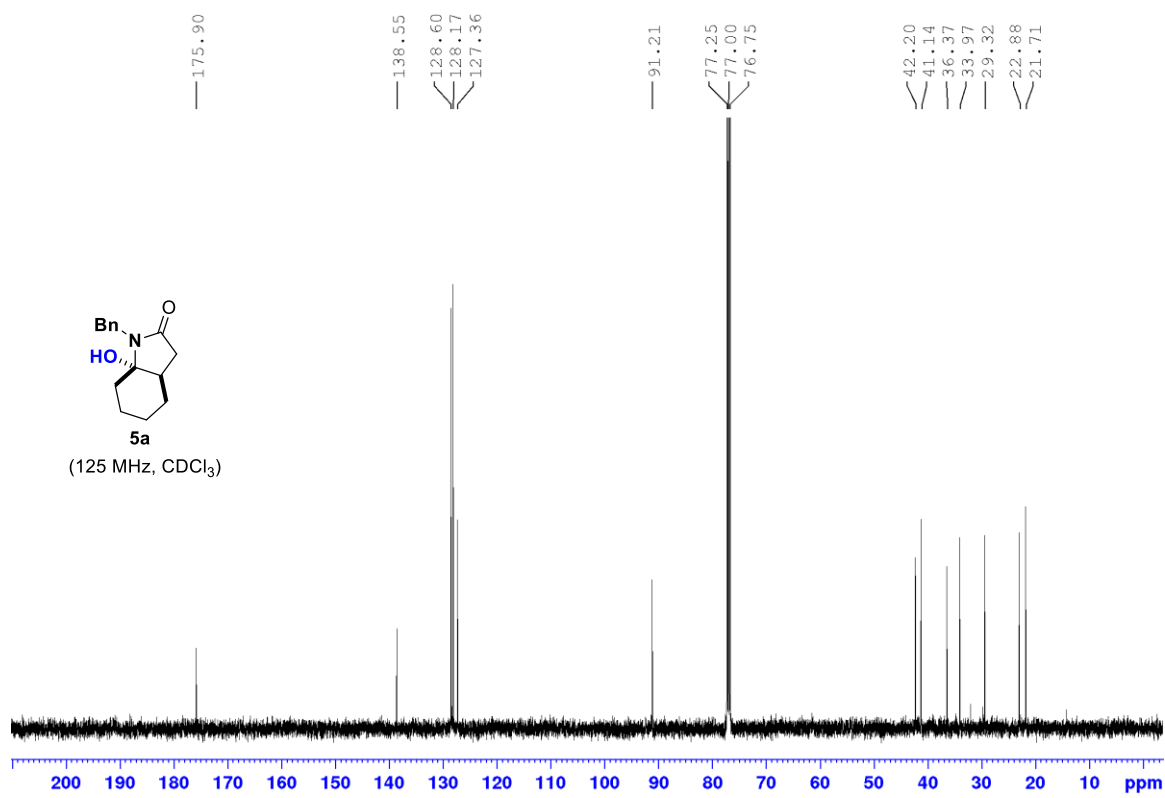
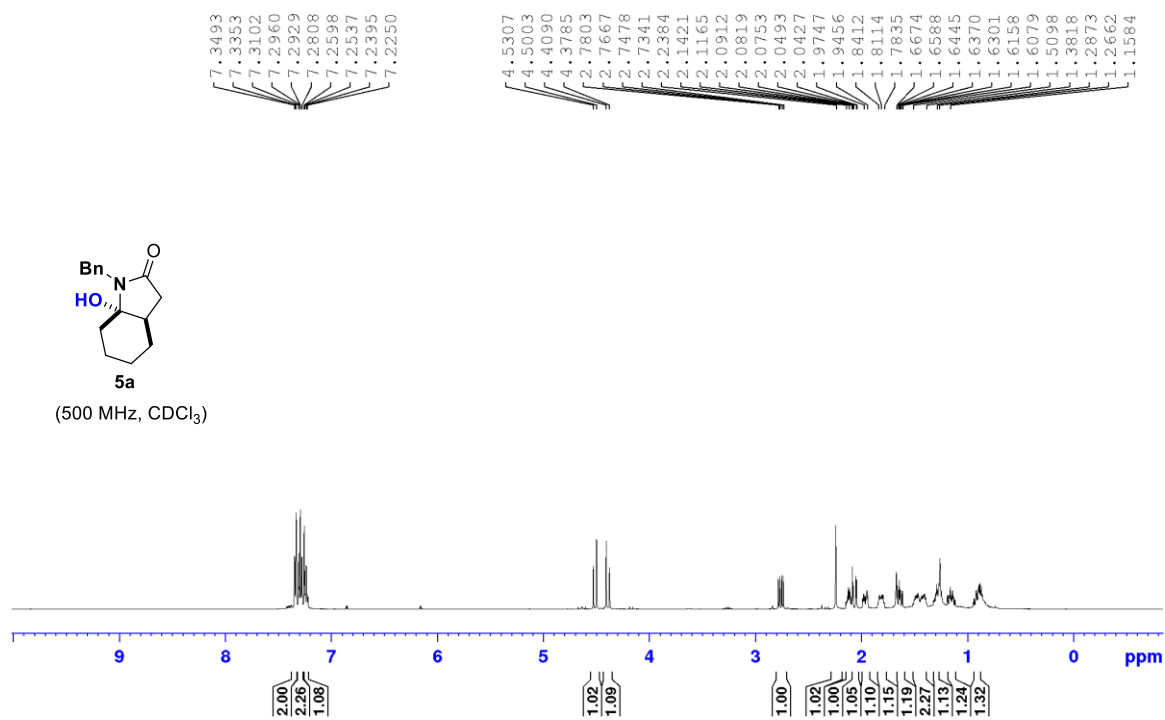




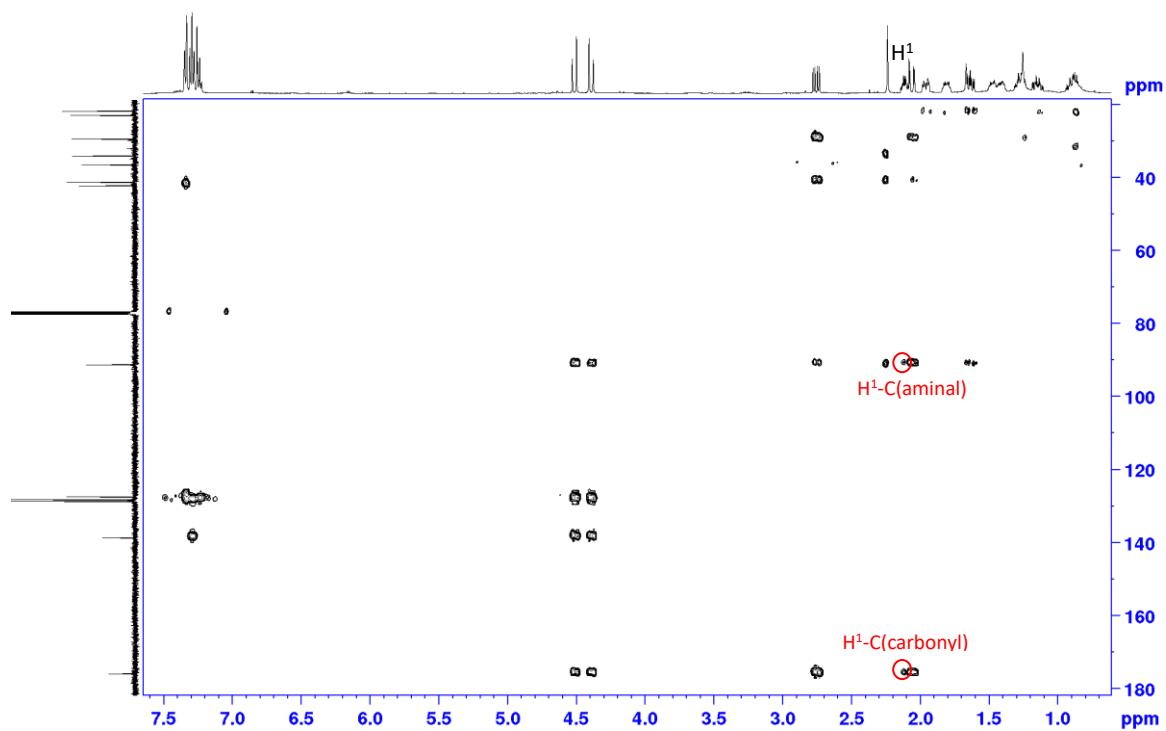




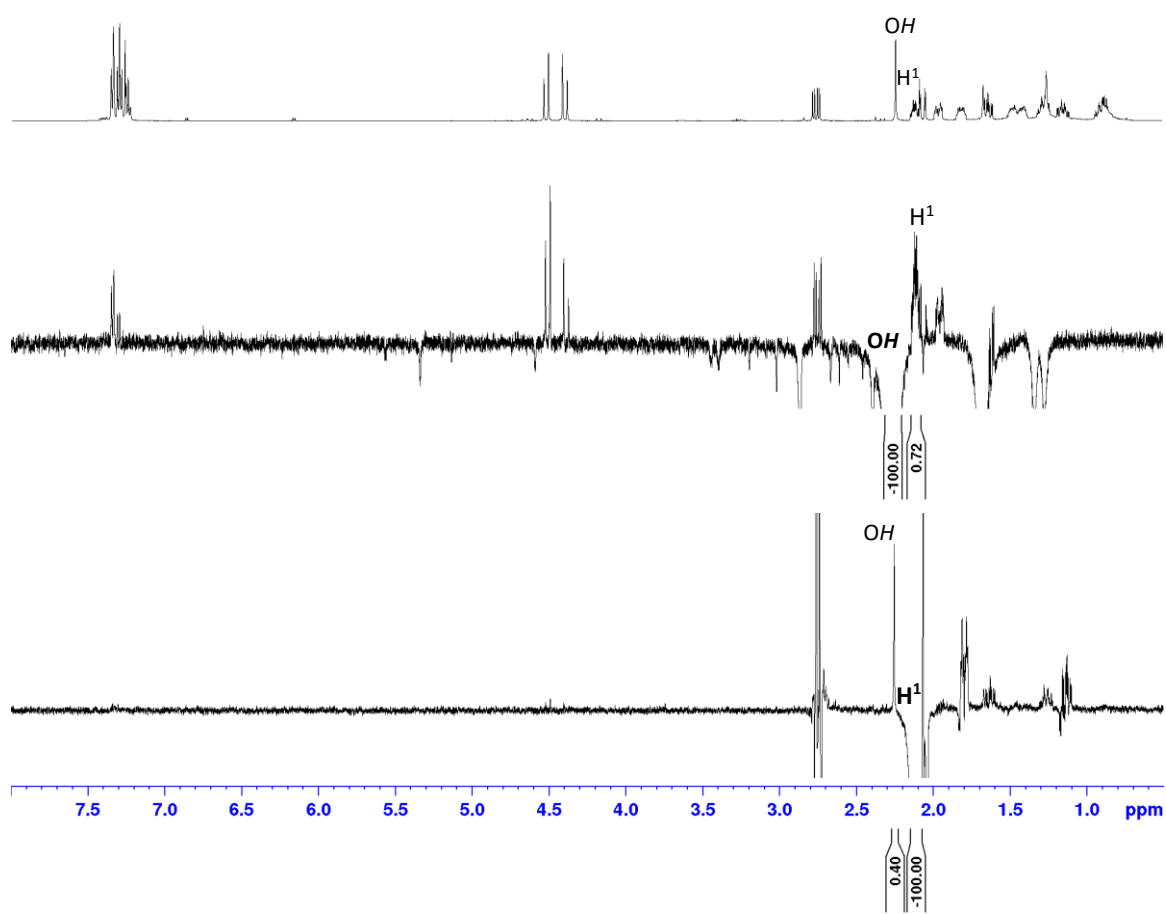


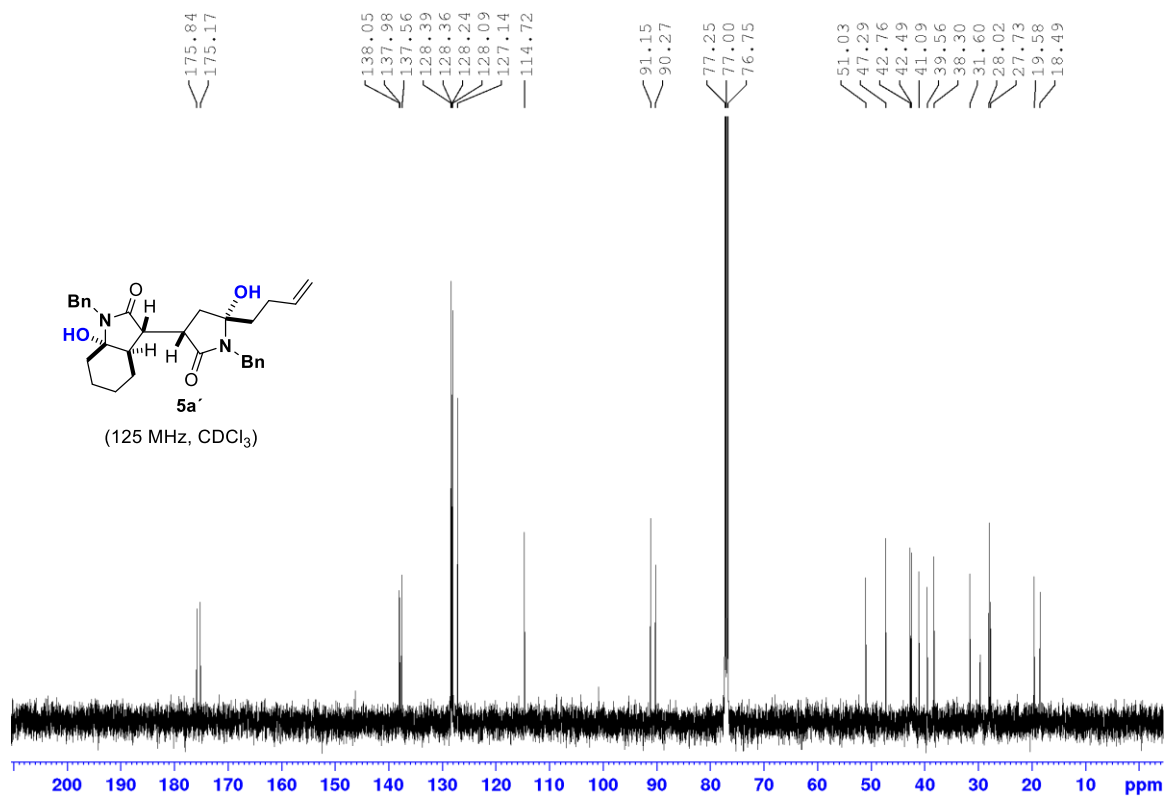
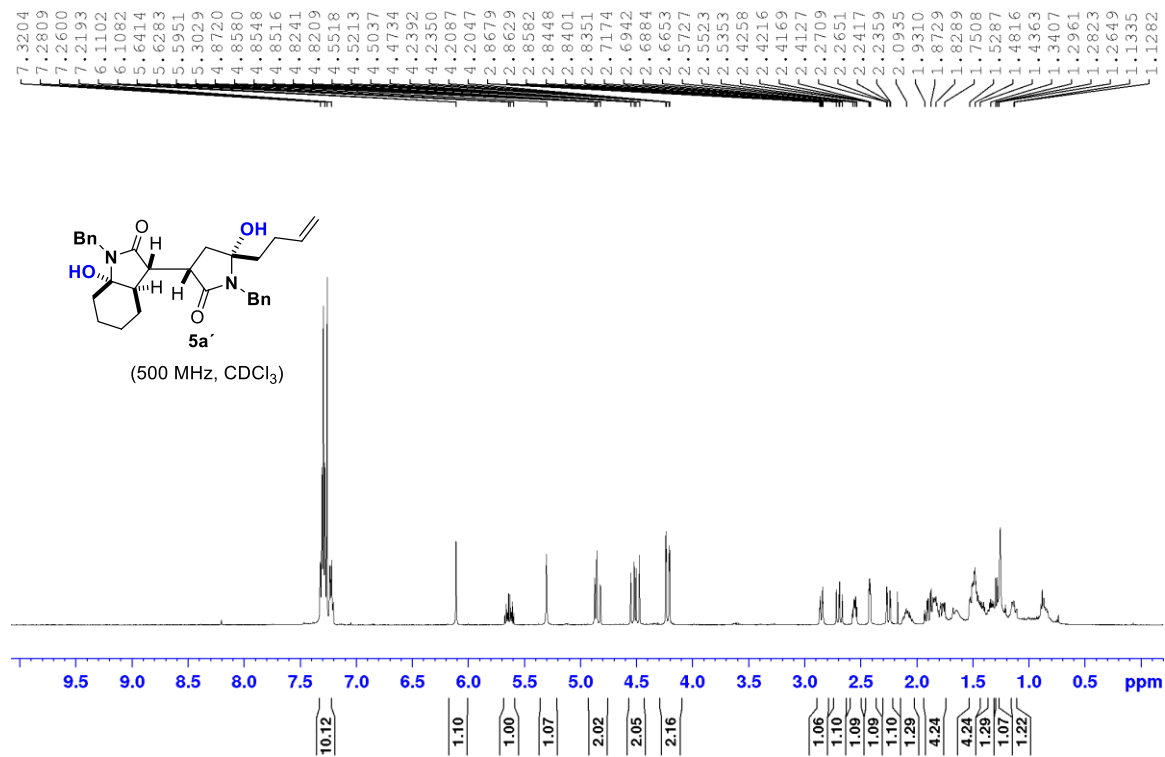


Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 5a

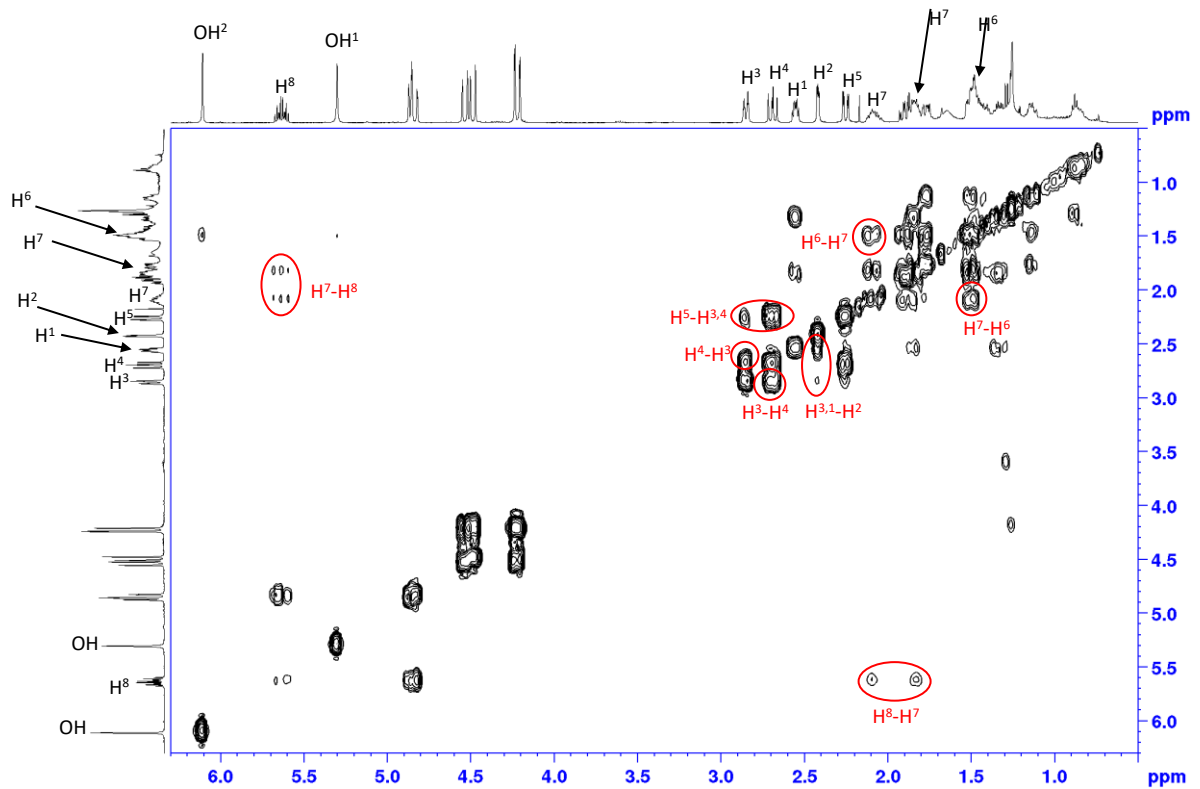
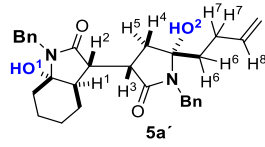


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 5a

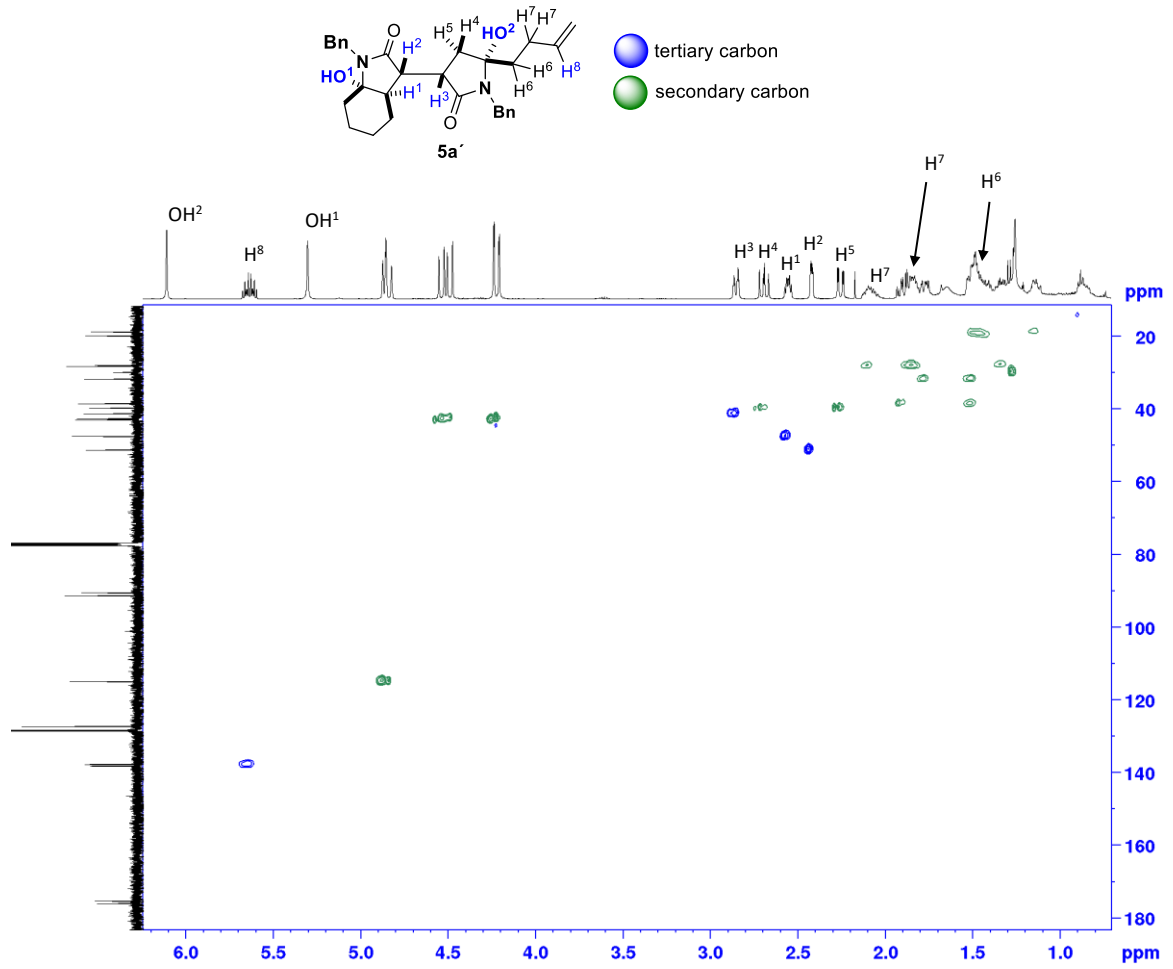




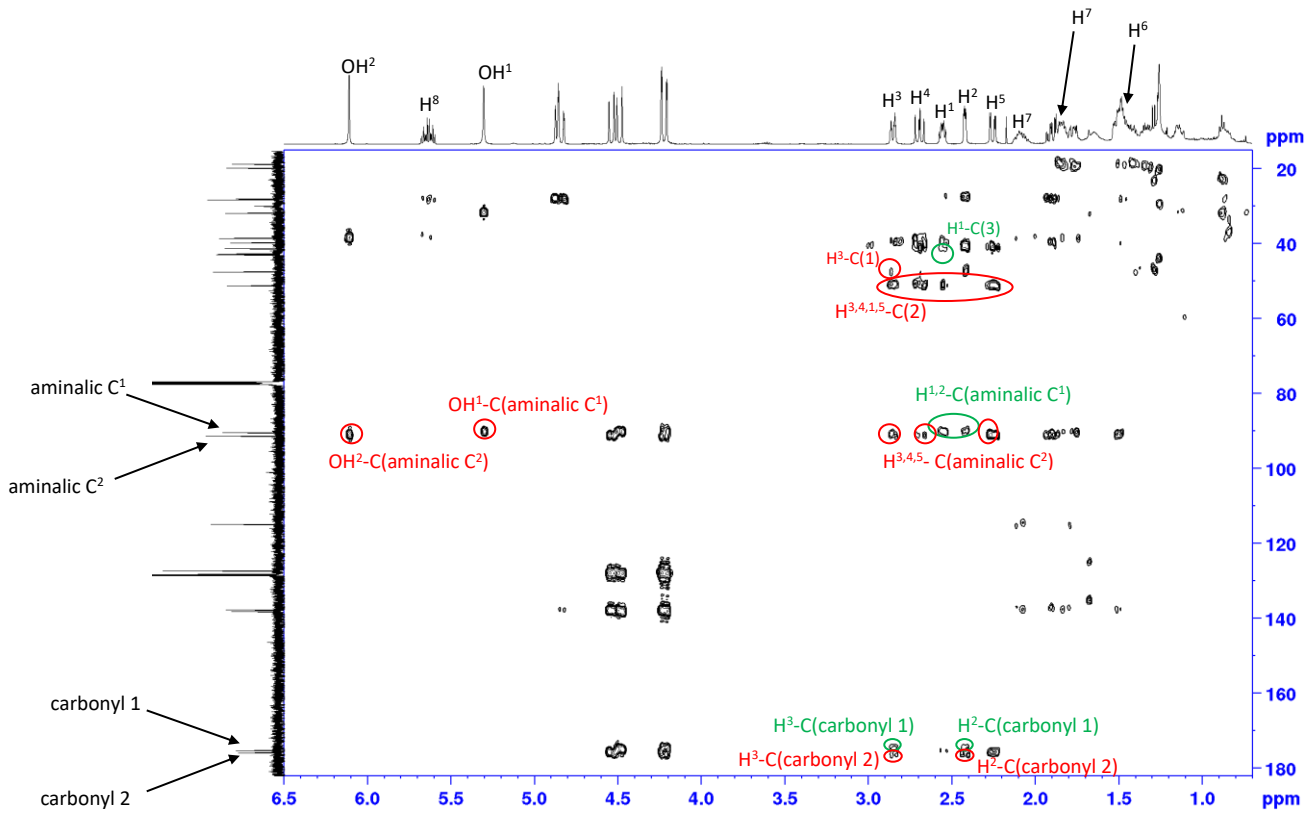
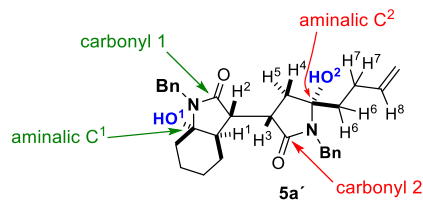
Αλληλεπιδράσεις COSY της ένωσης 5a'



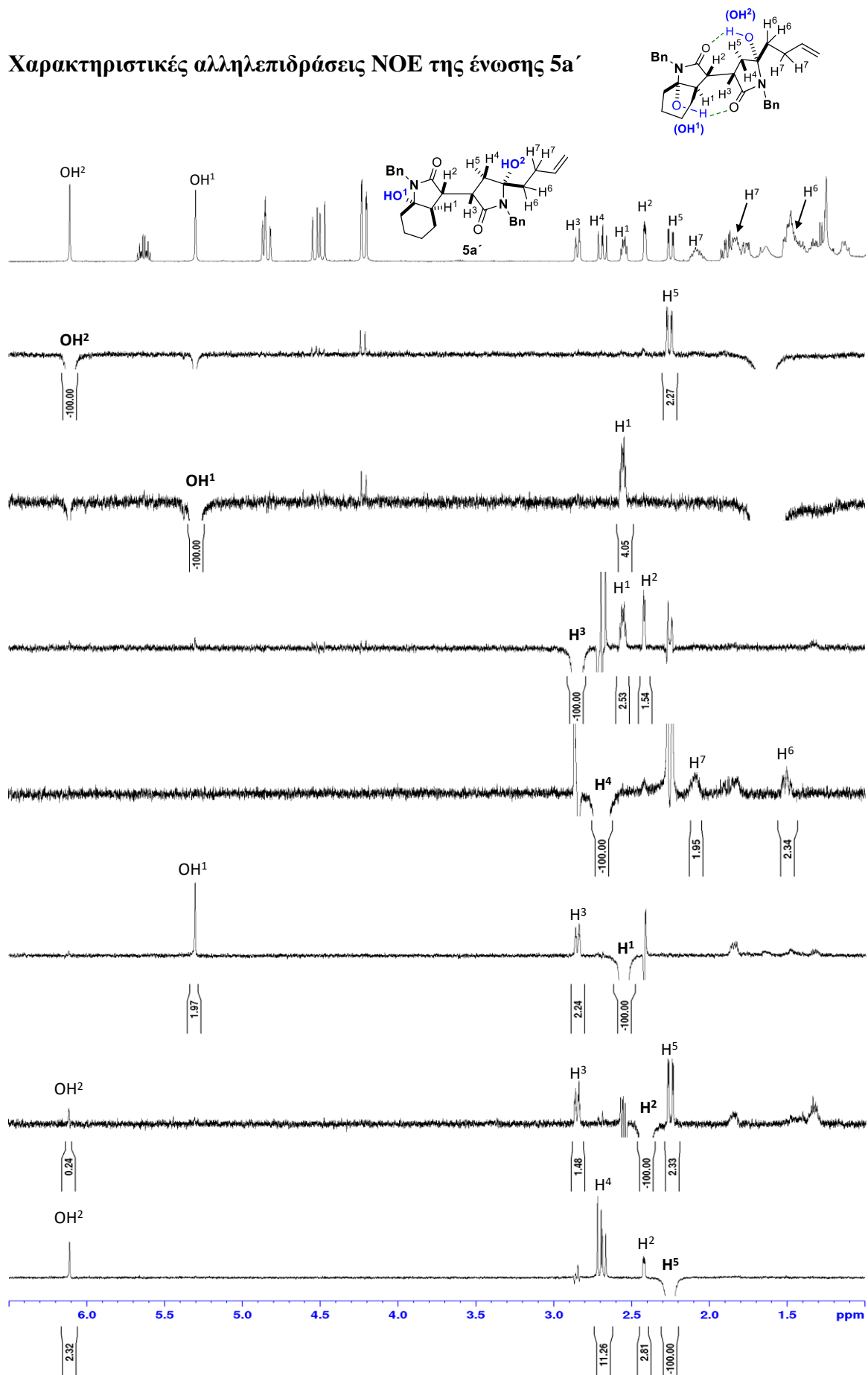
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 5a'

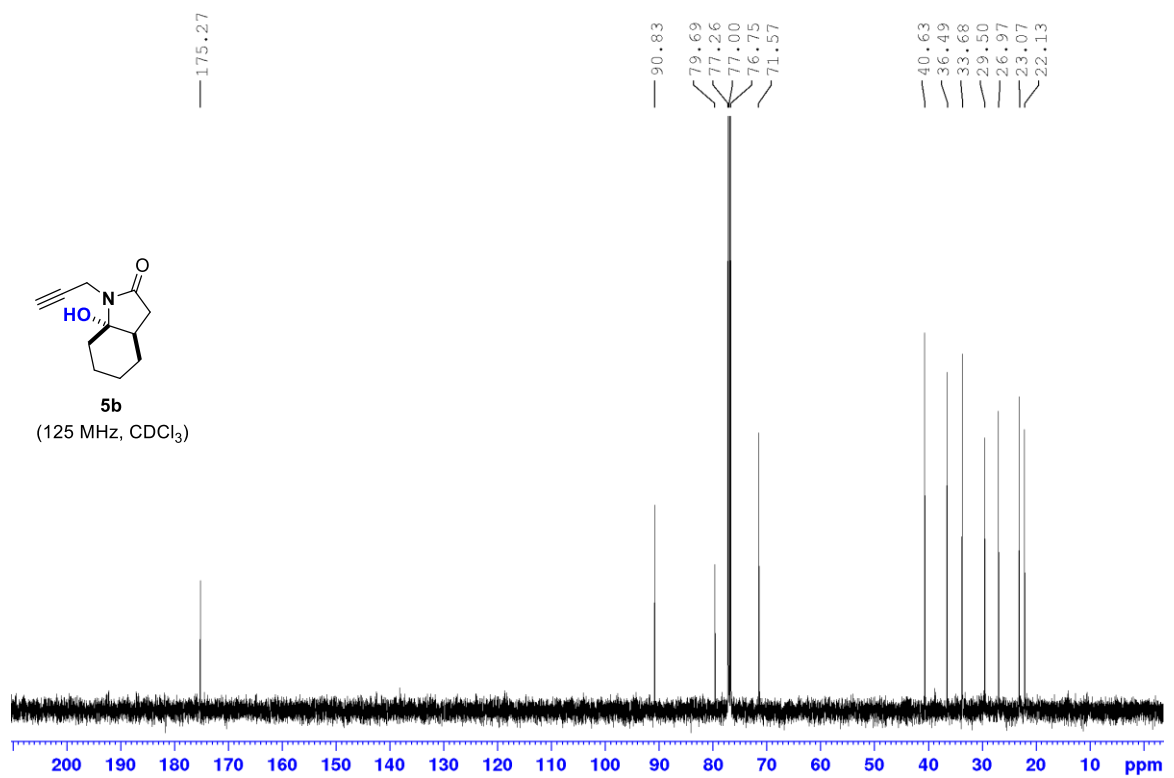
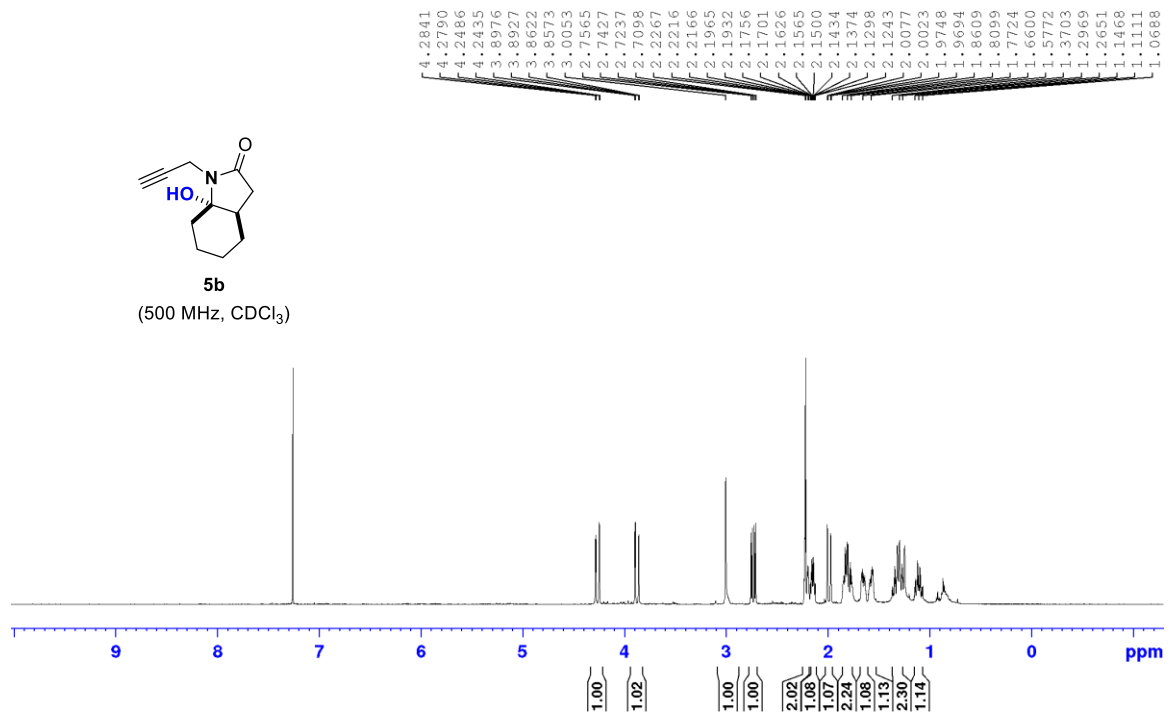


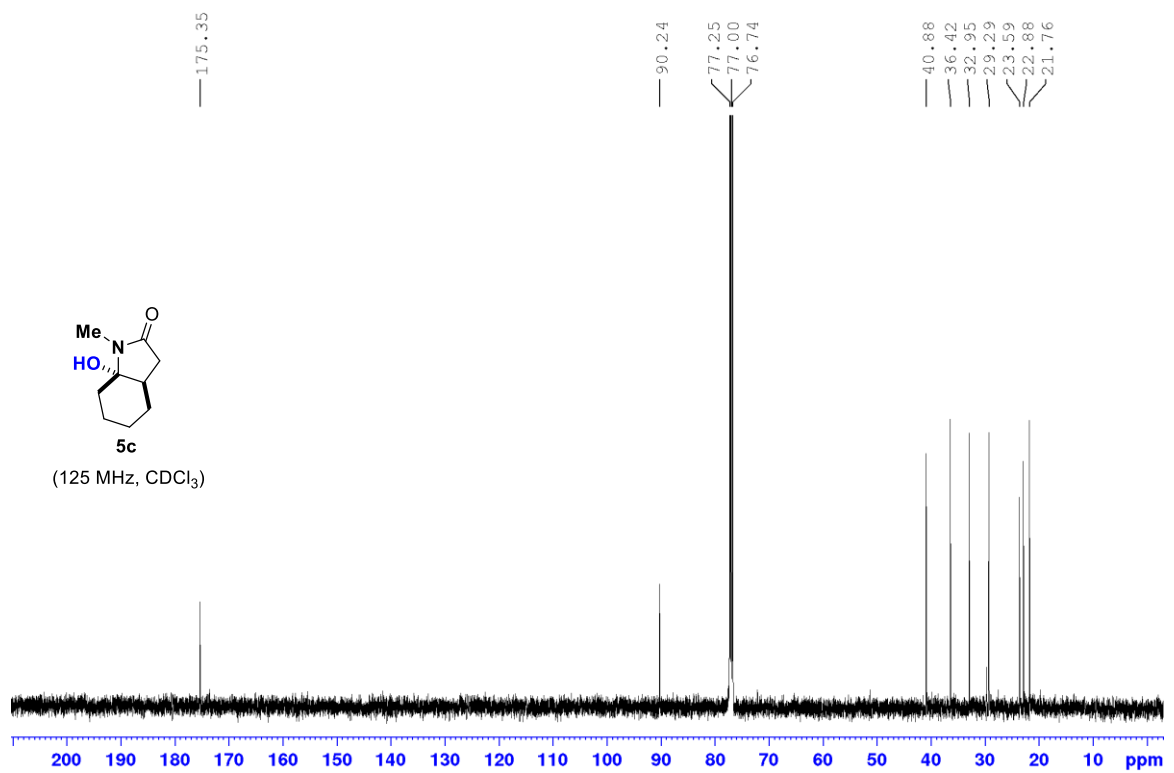
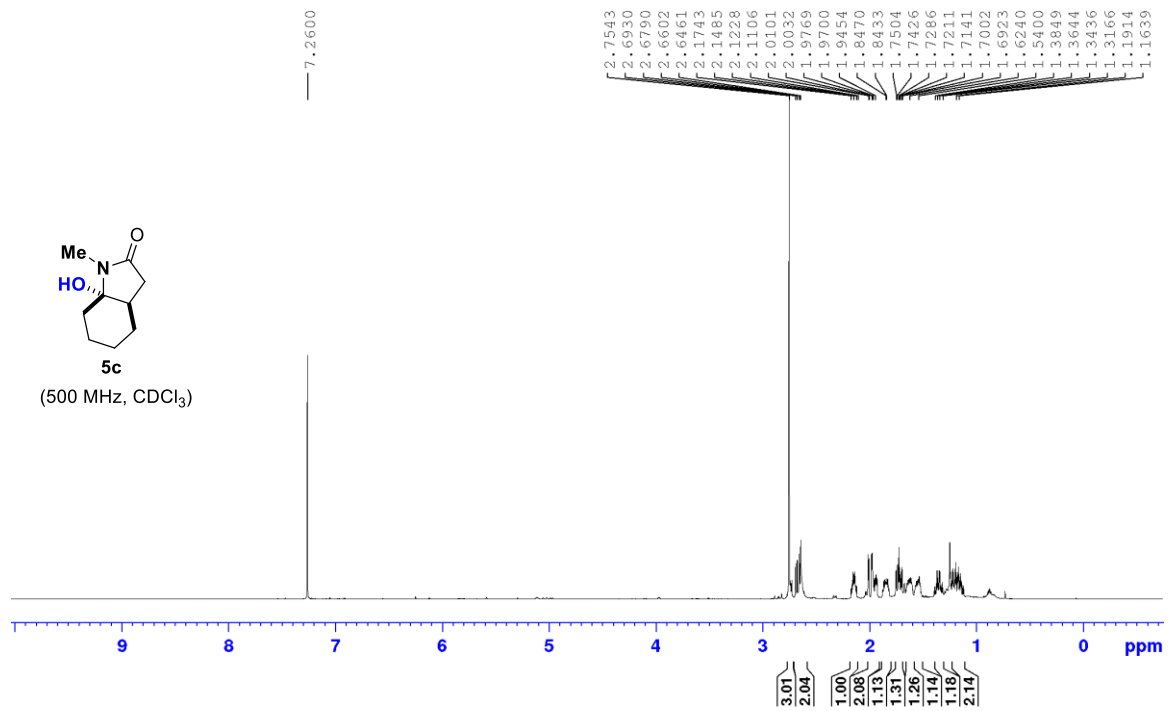
Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 5a'

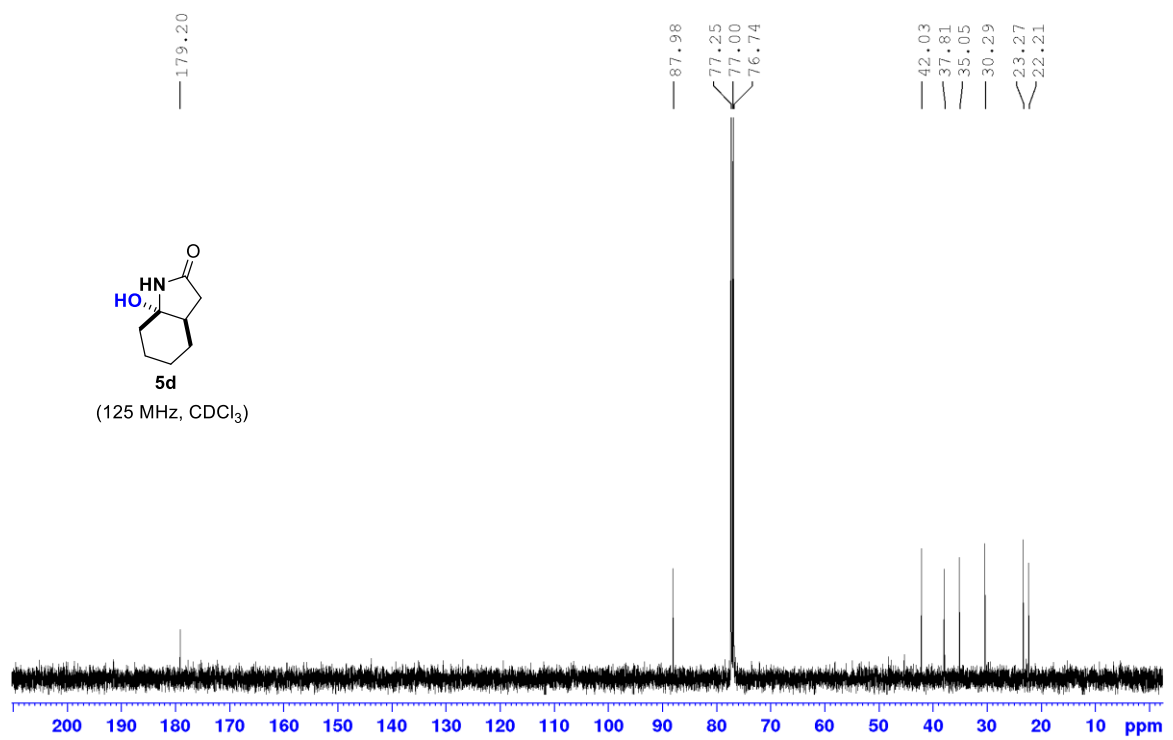
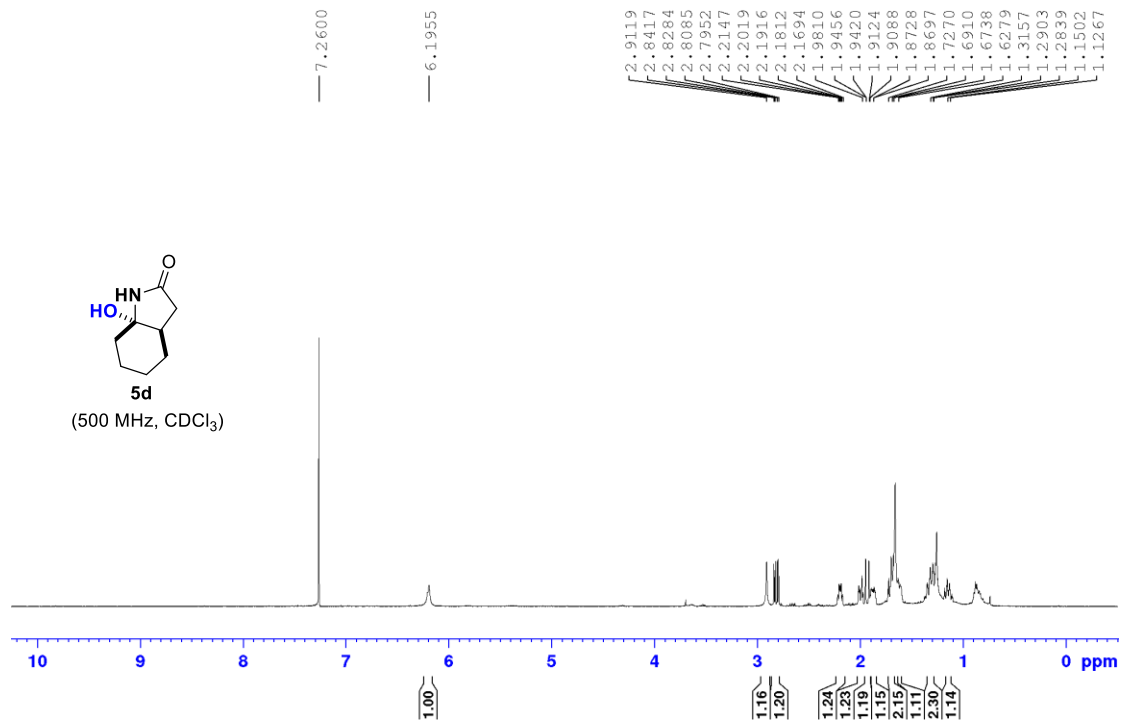


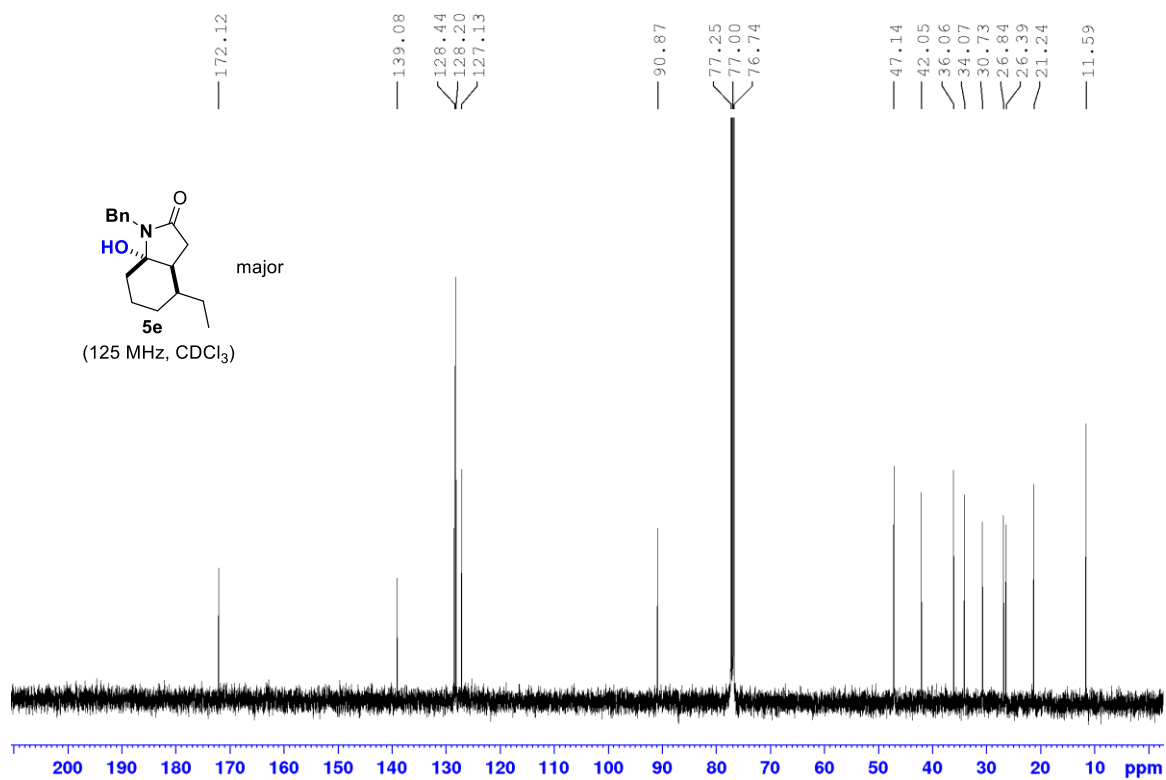
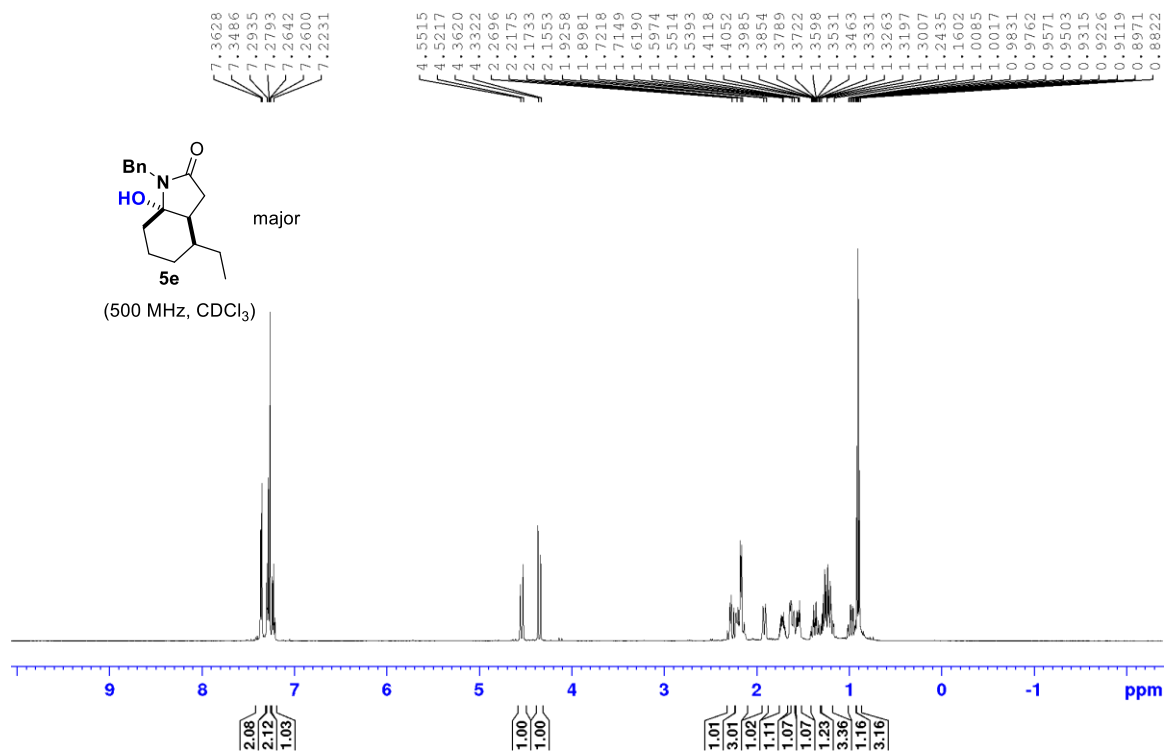
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 5a'



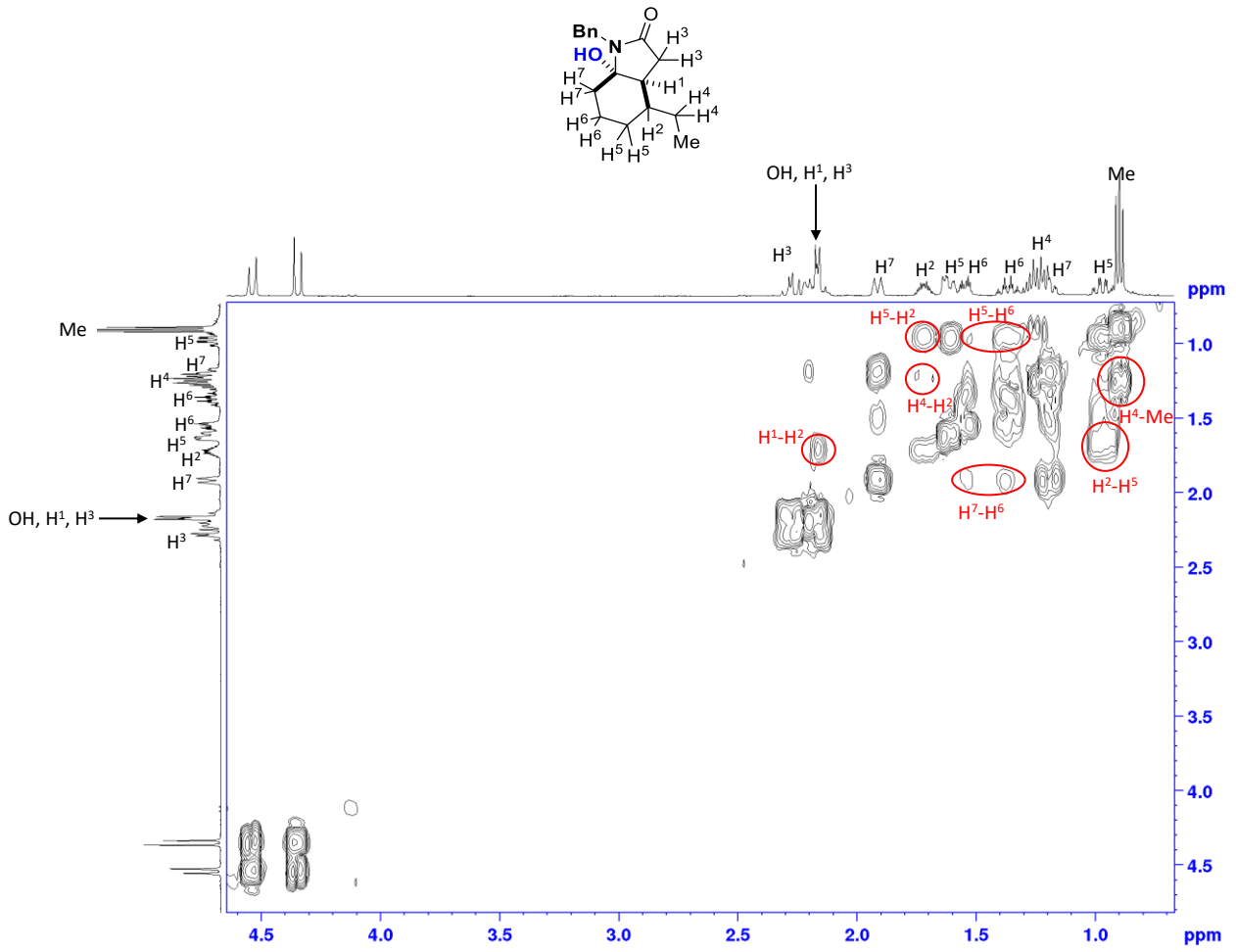




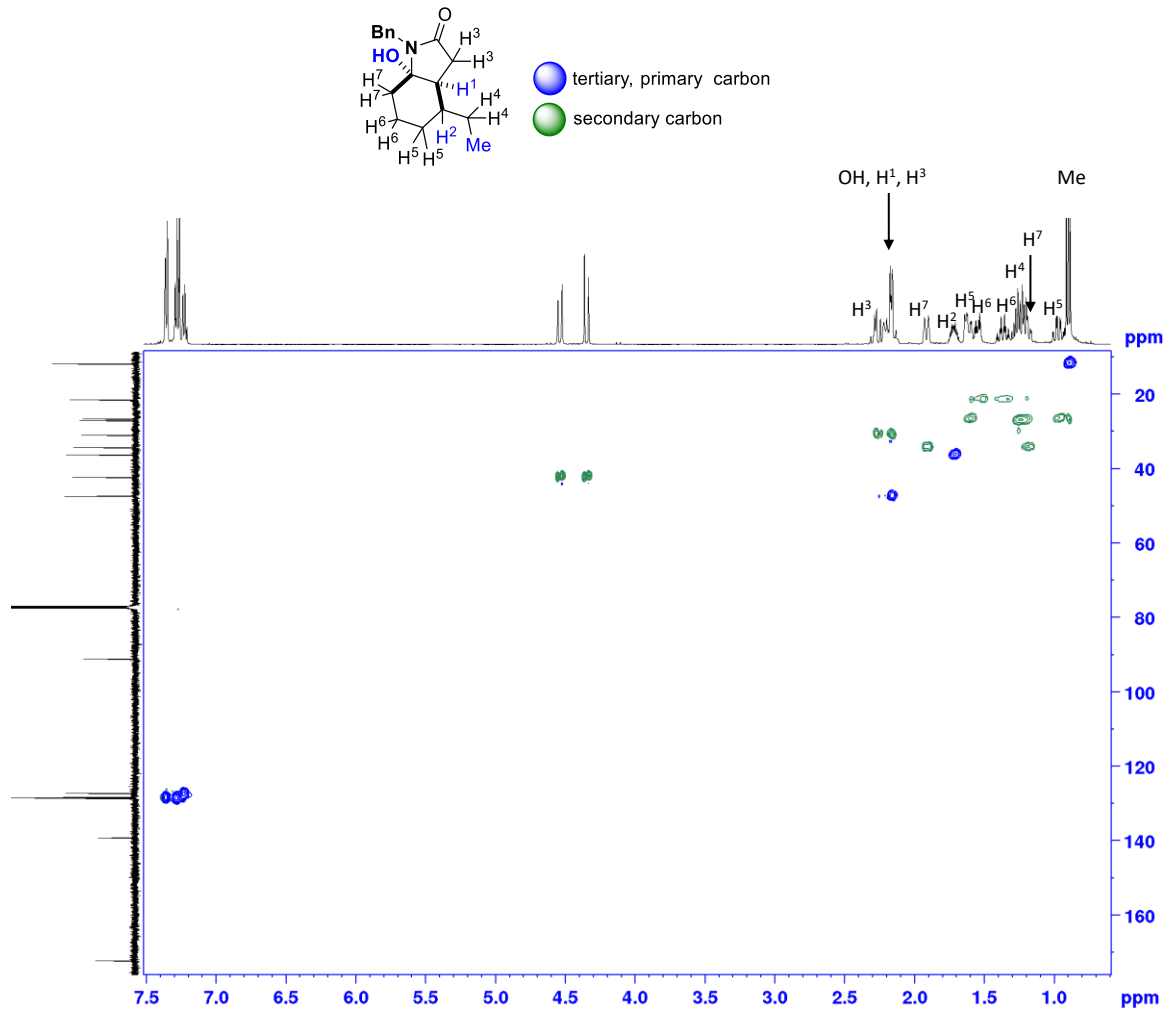




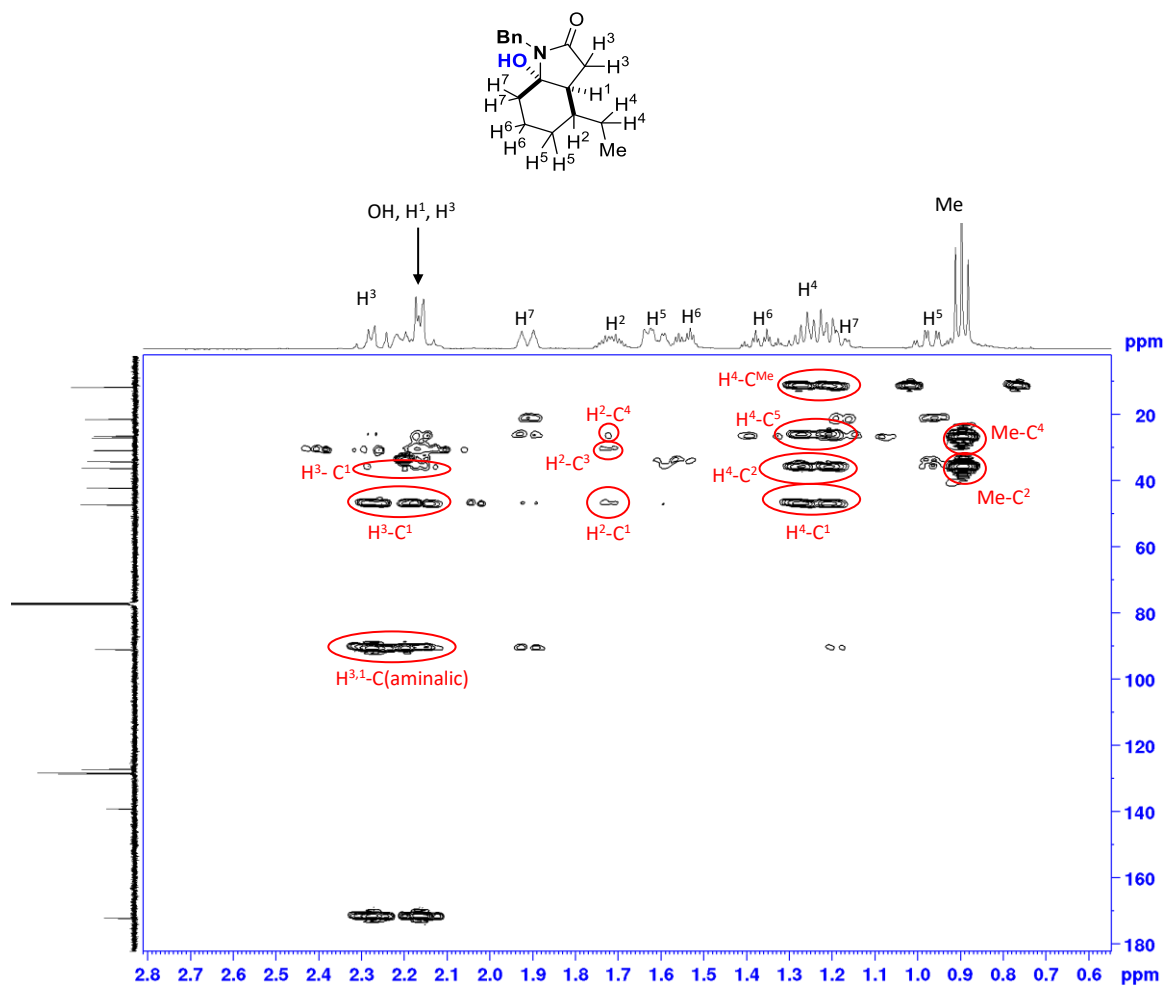
Αλληλεπιδράσεις COSY του κύριου στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e



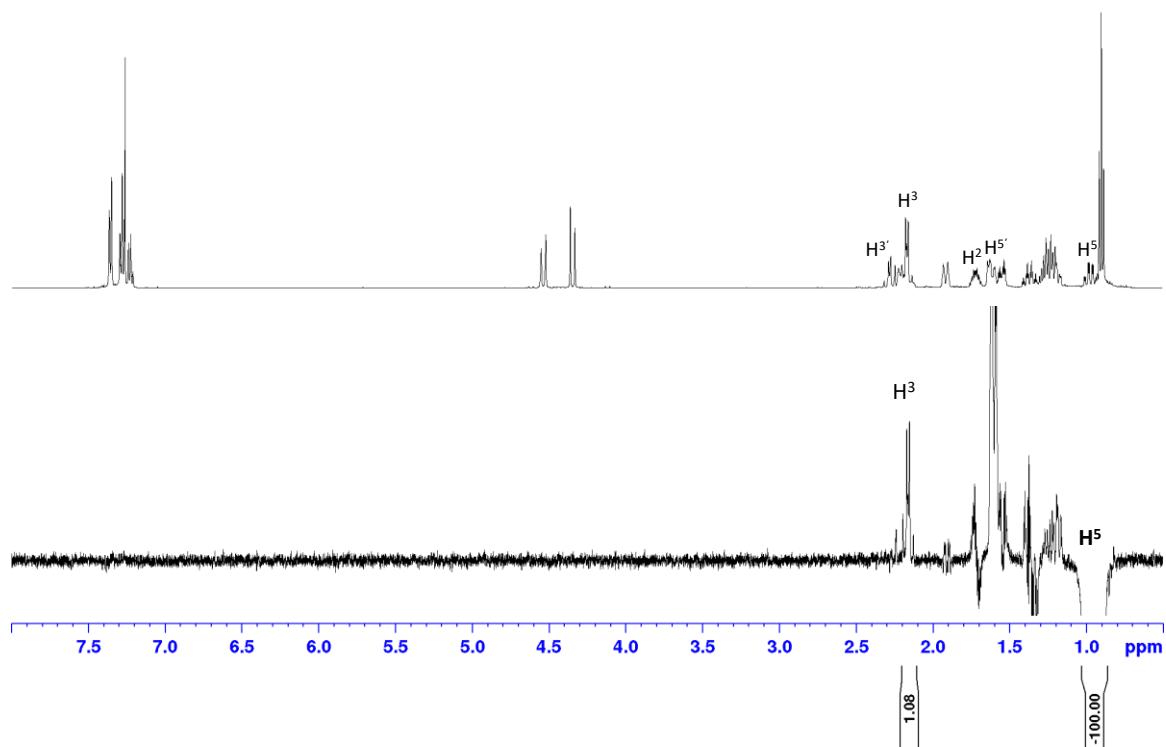
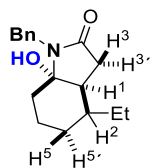
Αλληλεπιδράσεις HSQC του κύριου στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e

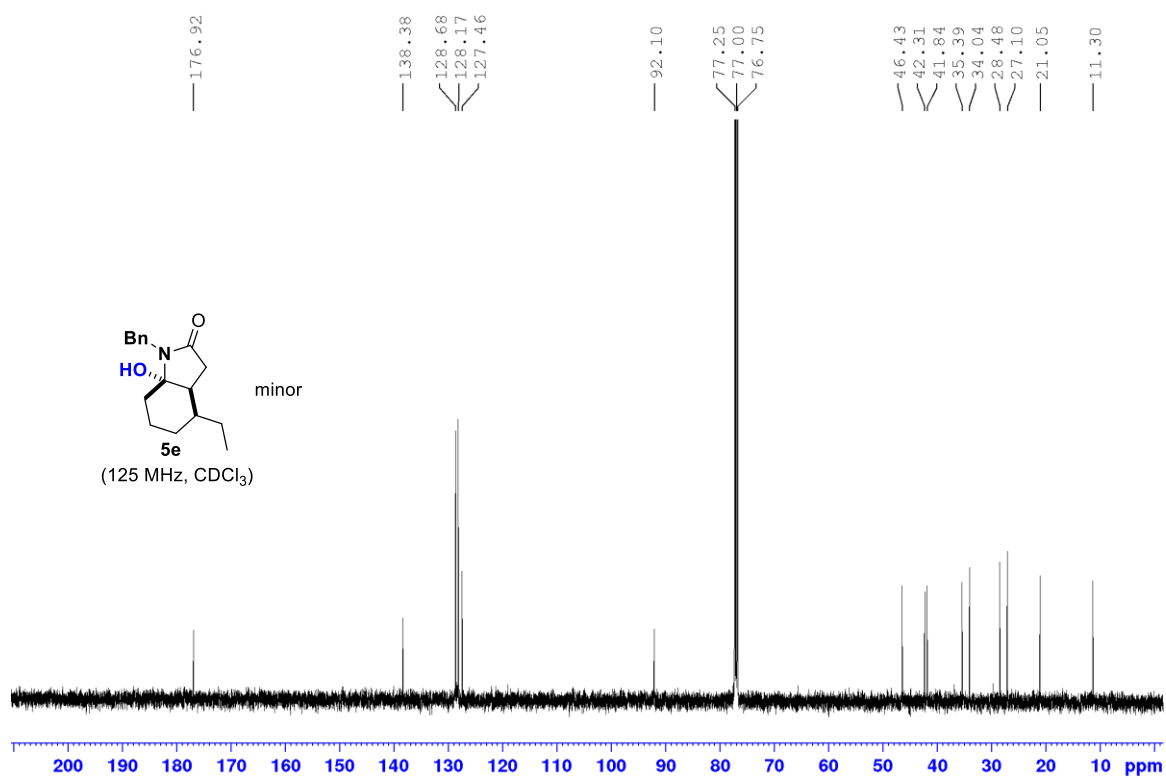
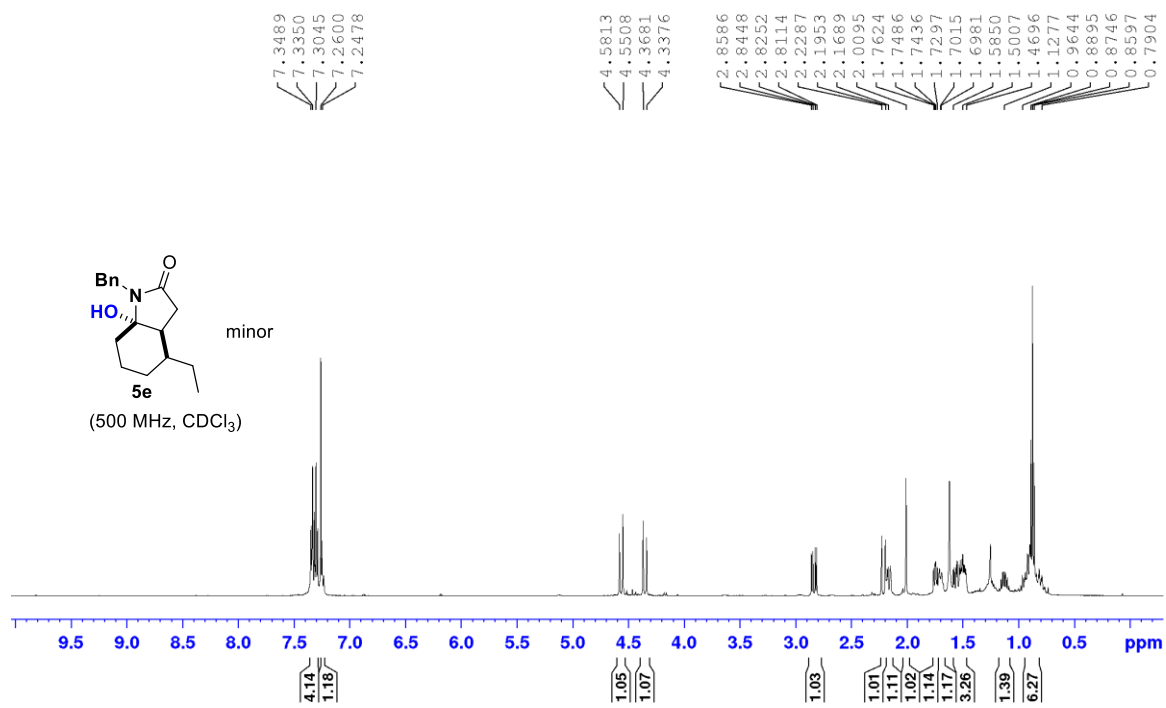


Αλληλεπιδράσεις HMBC του κύριου στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e

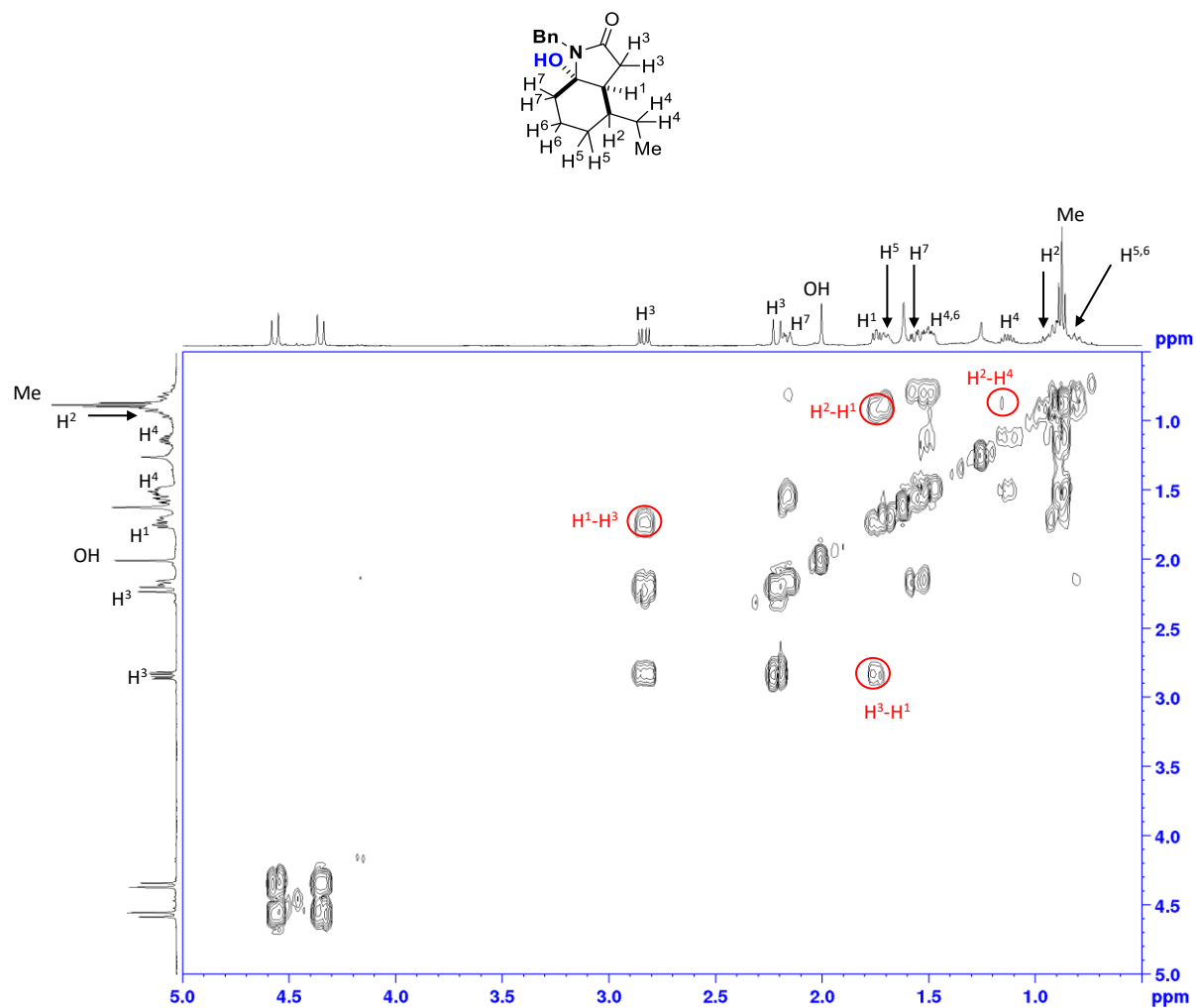


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE του κύριου στερεοϊσομερούς της
ένωσης 5e

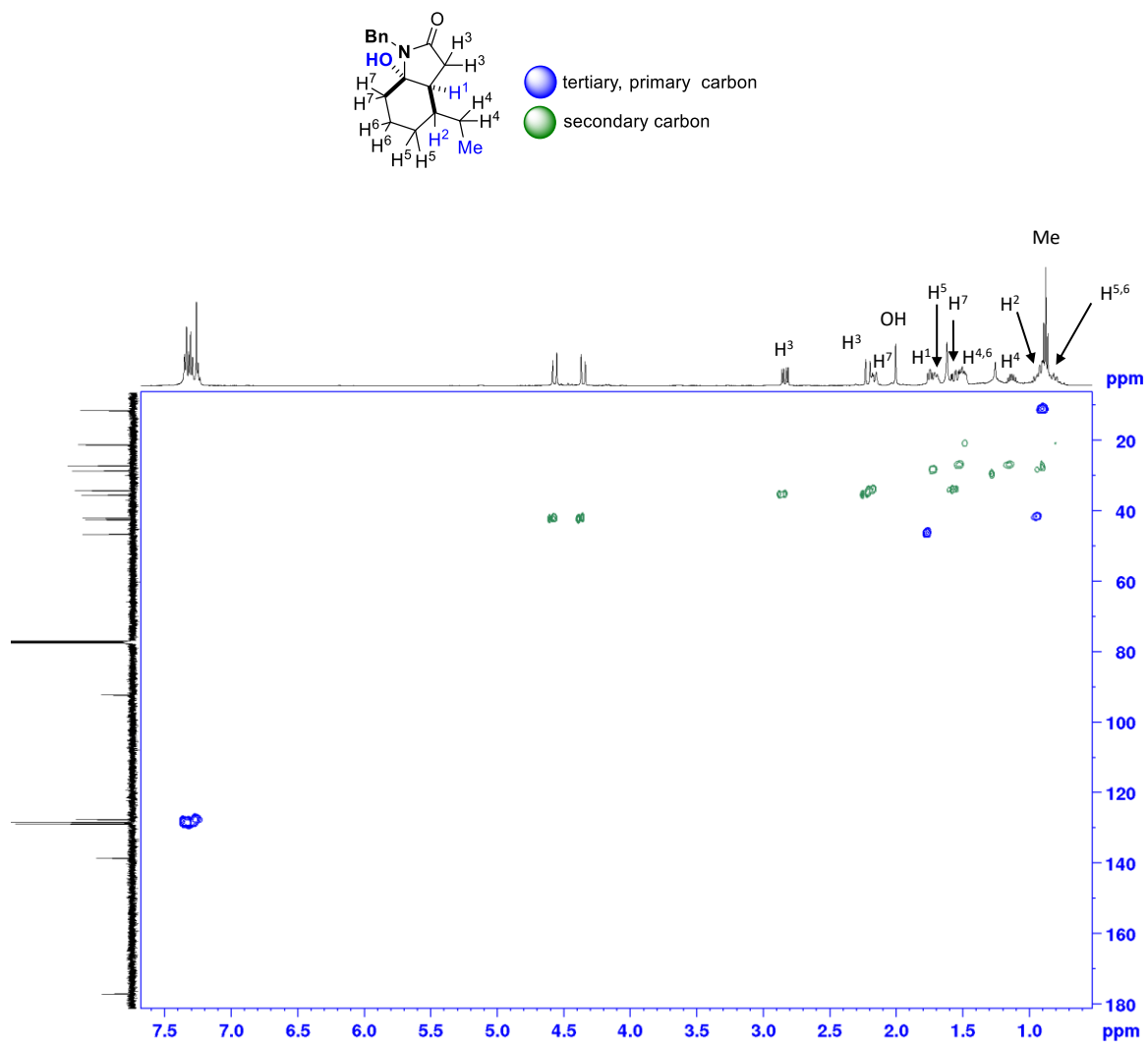




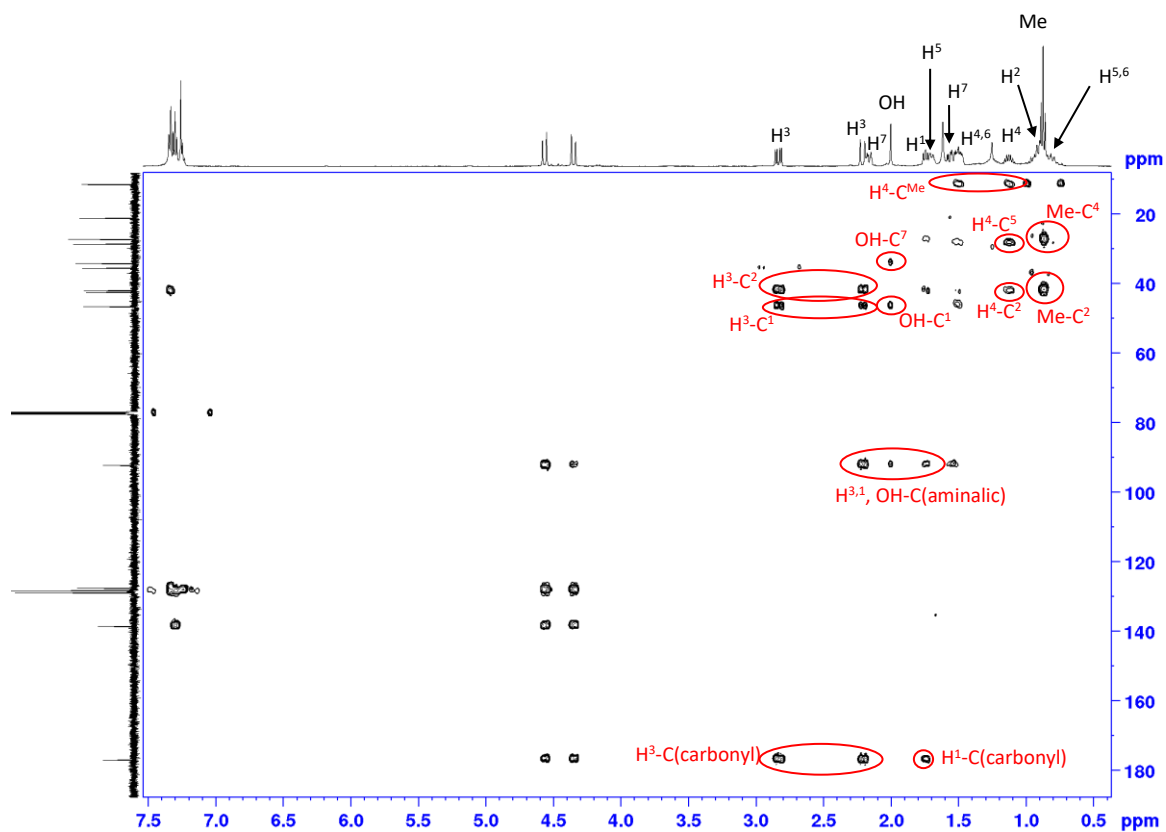
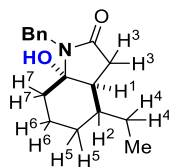
Αλληλεπιδράσεις COSY του δευτερεύοντος στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e



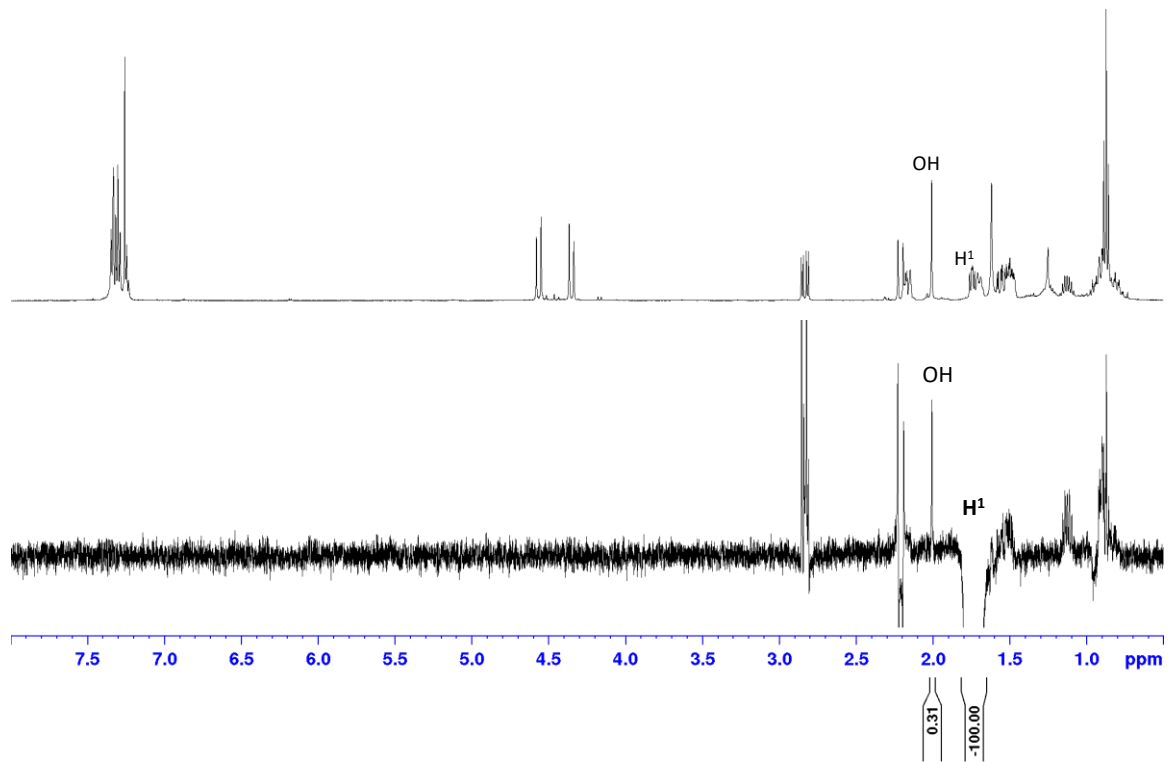
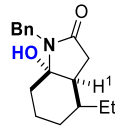
Αλληλεπιδράσεις HSQC του δευτερεύοντος στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e

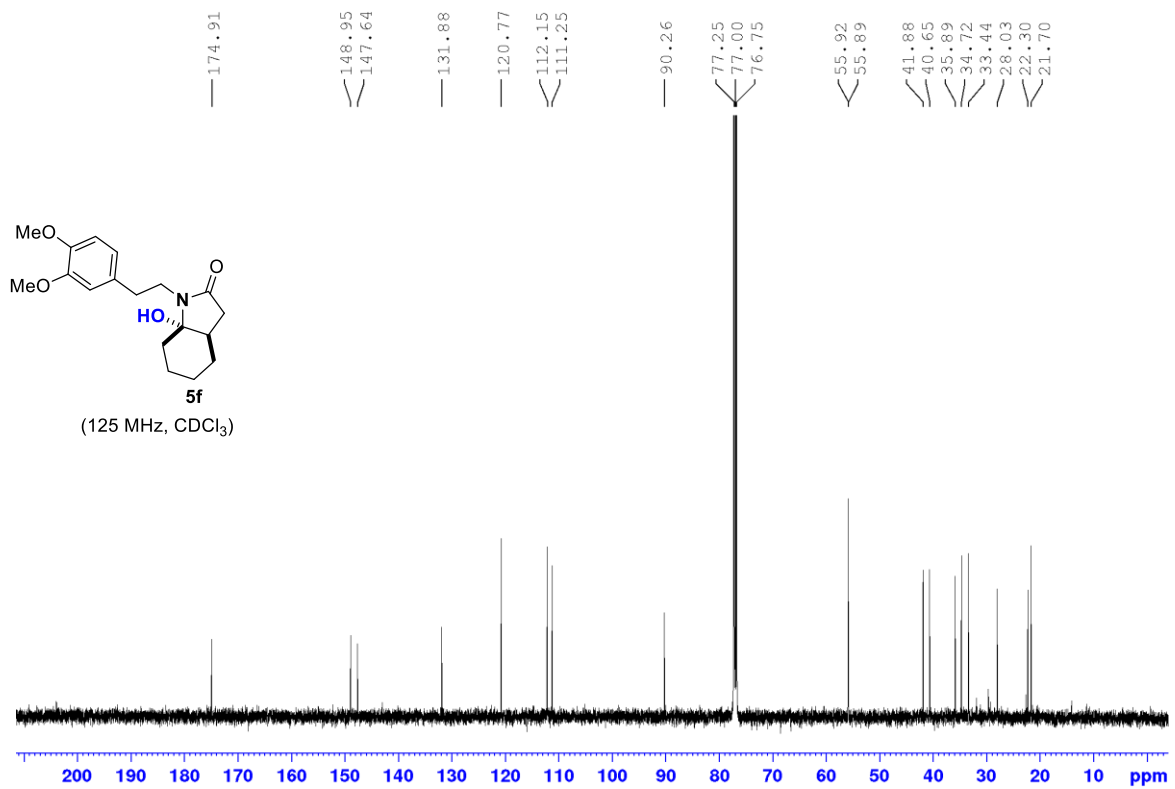
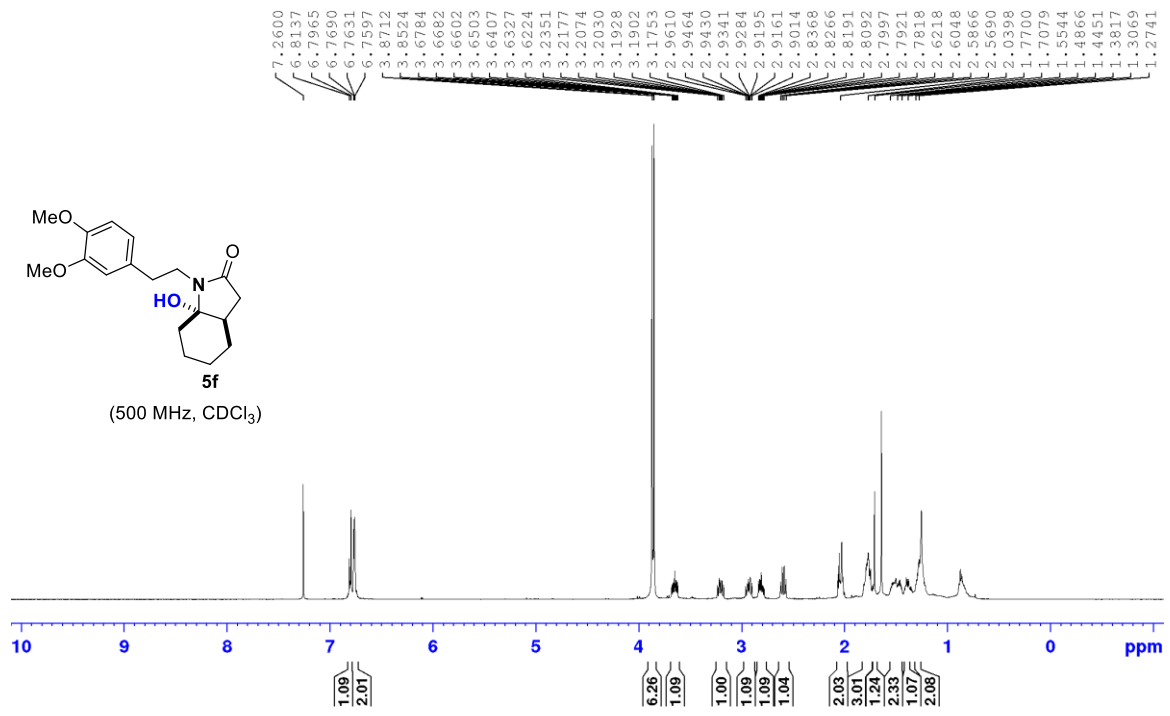


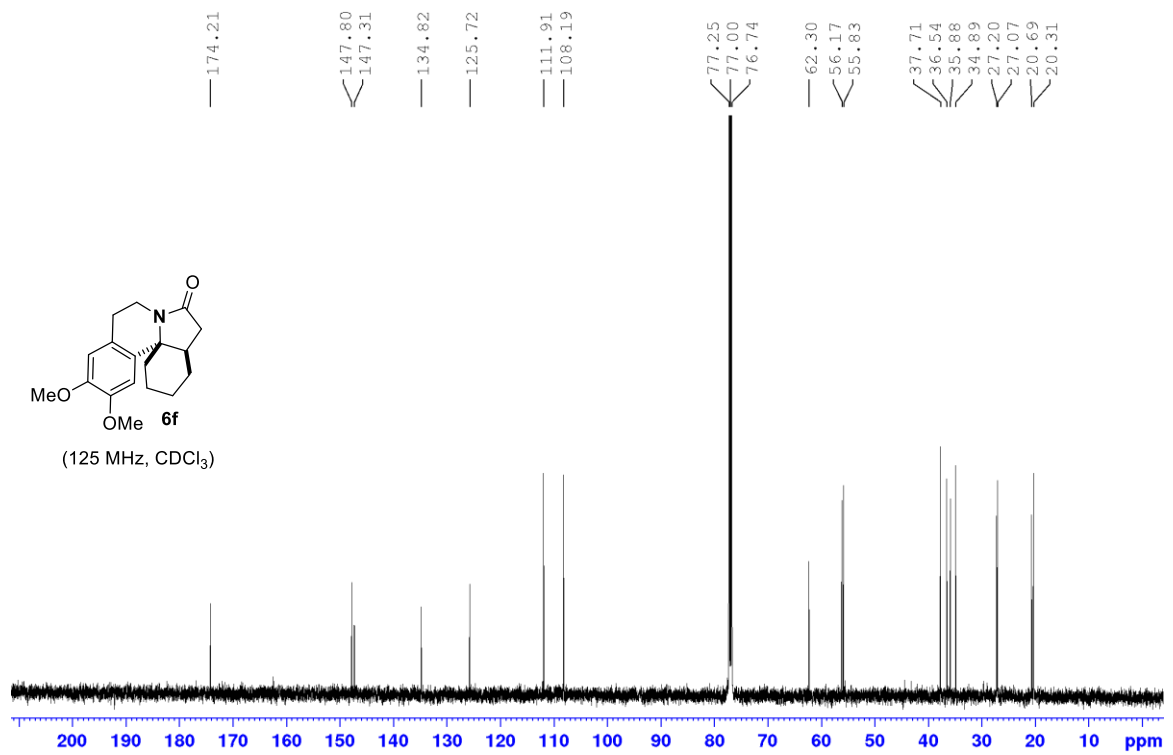
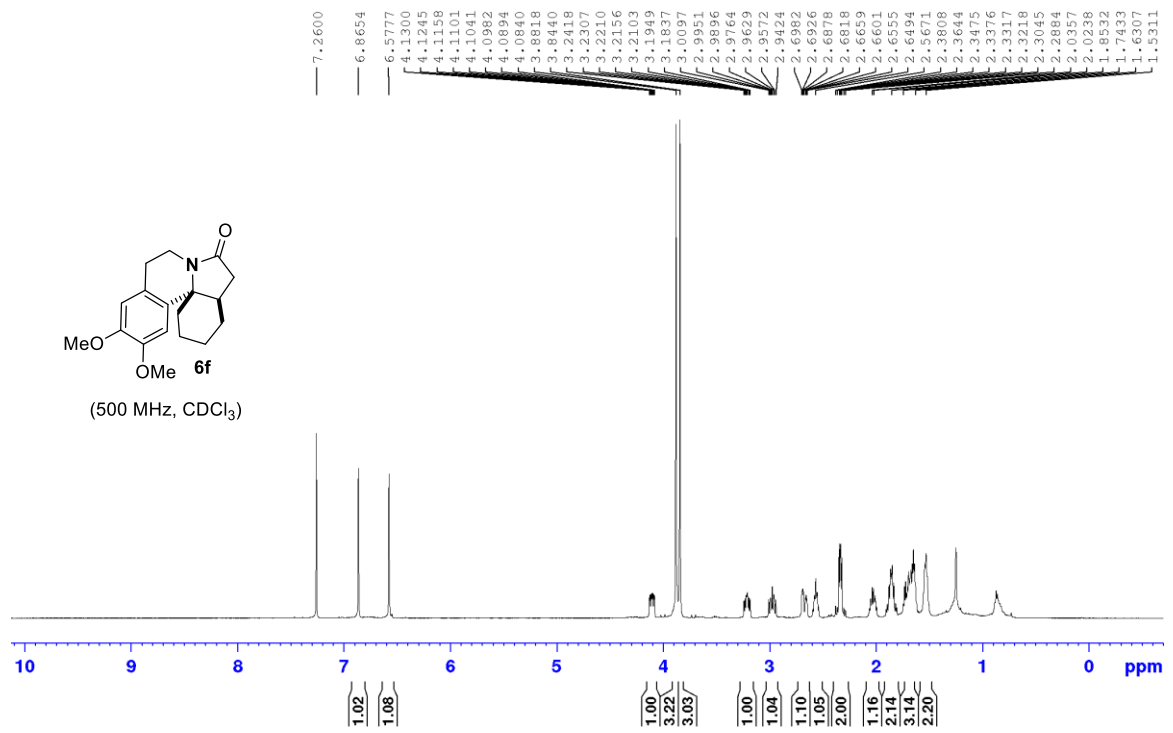
Αλληλεπιδράσεις HMBC του δευτερεύοντος στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e

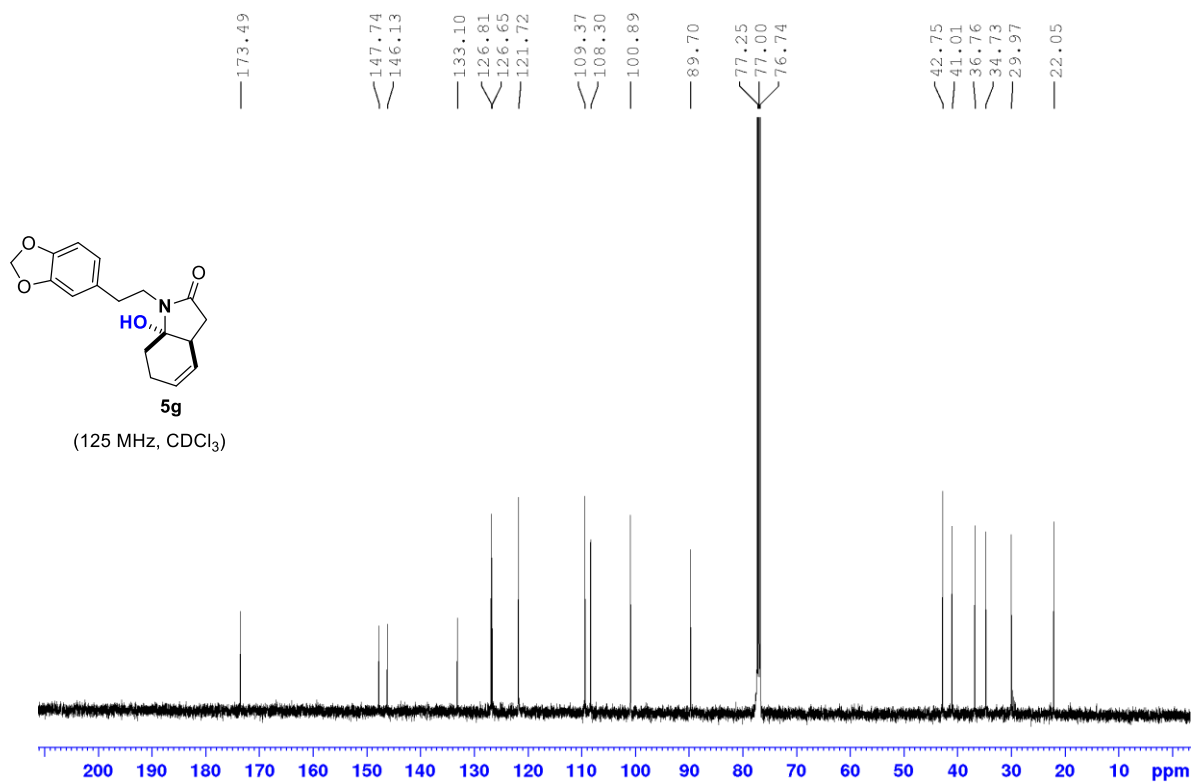
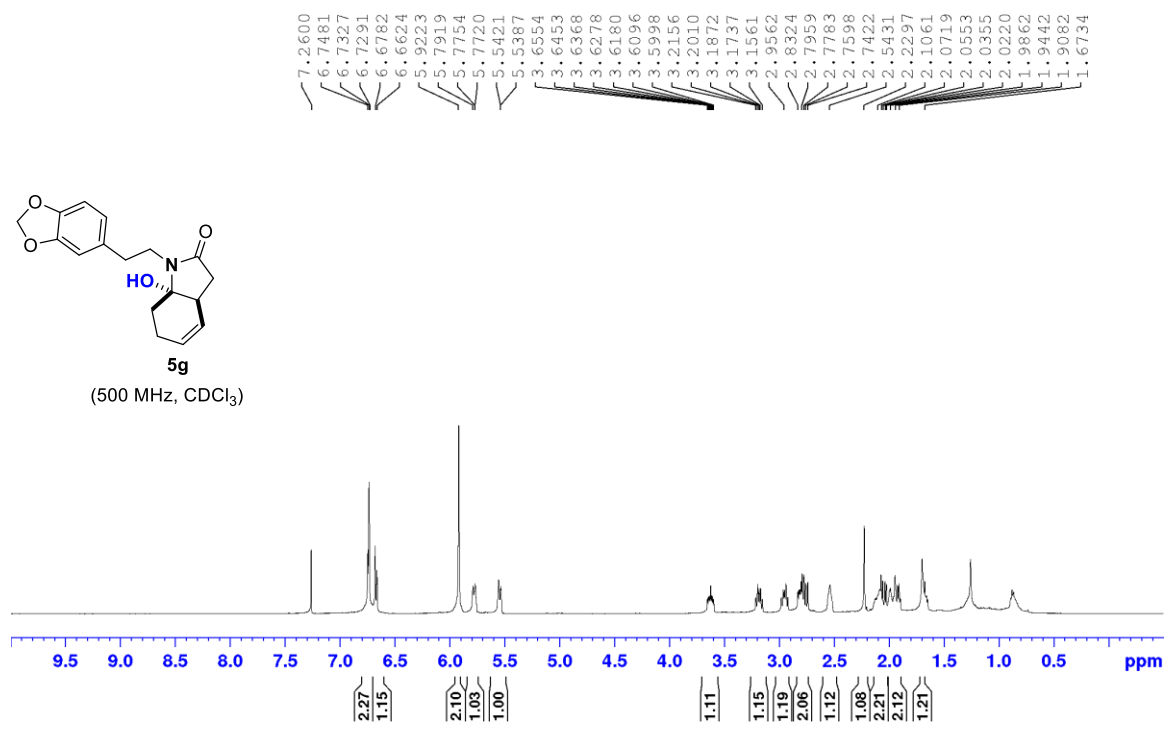


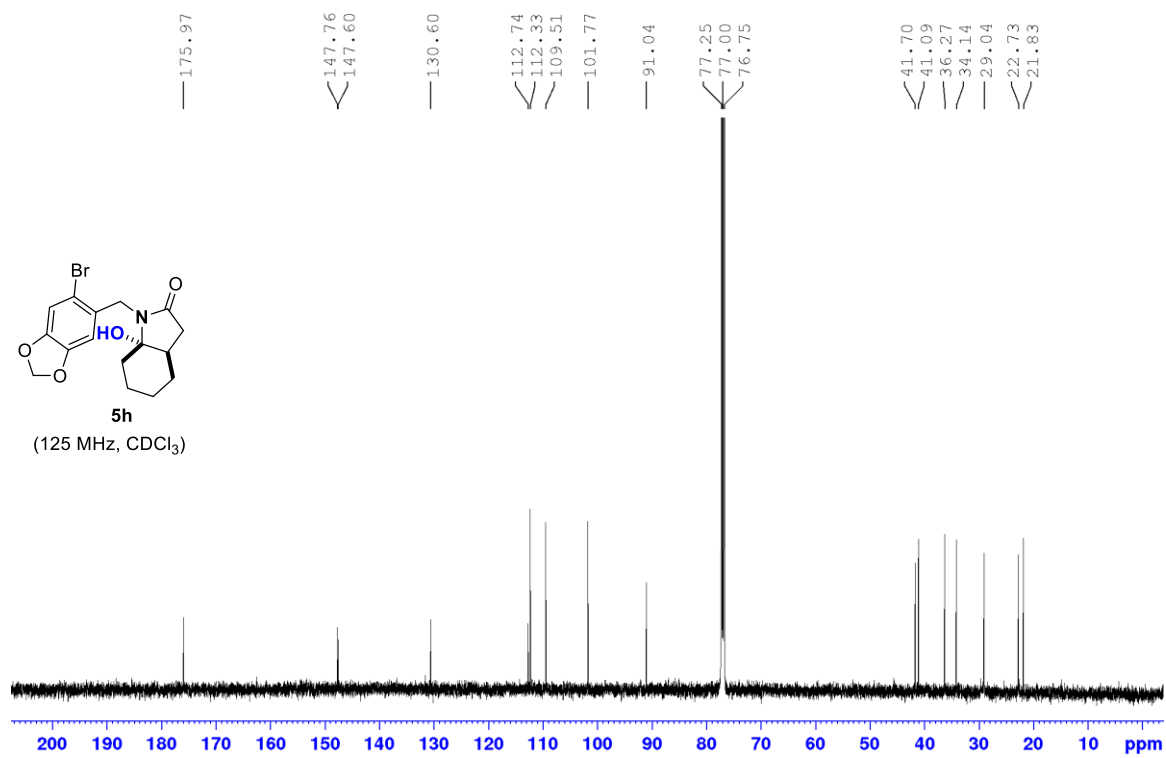
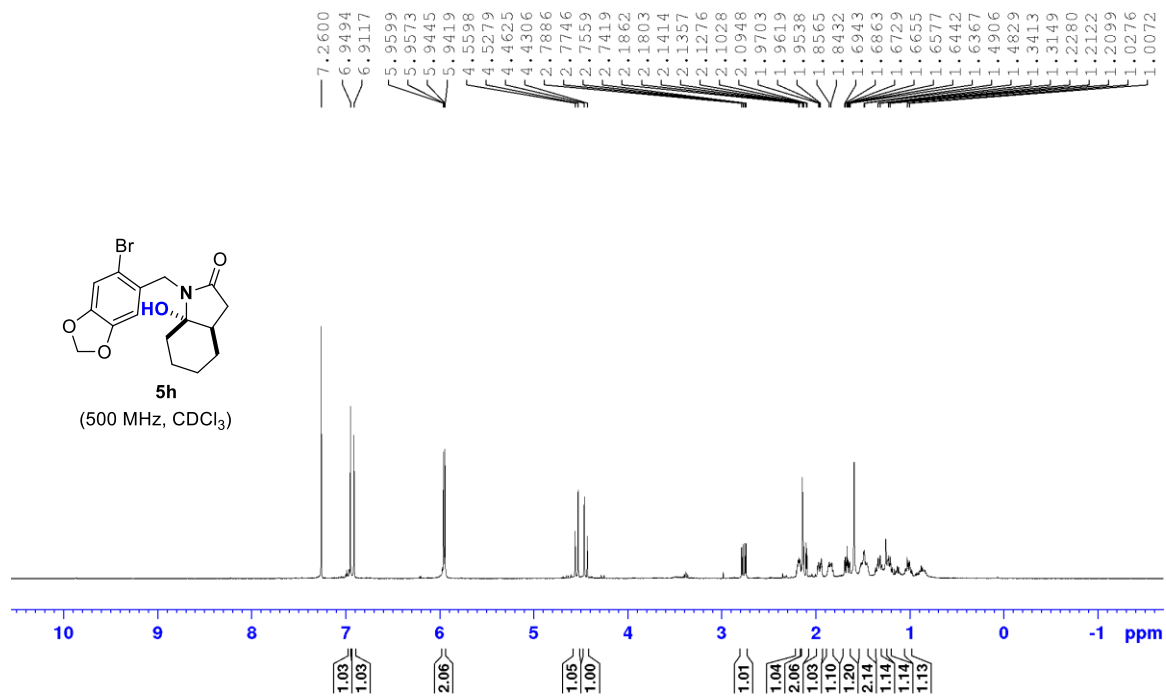
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE του δευτερεύοντος στερεοϊσομερούς της ένωσης 5e

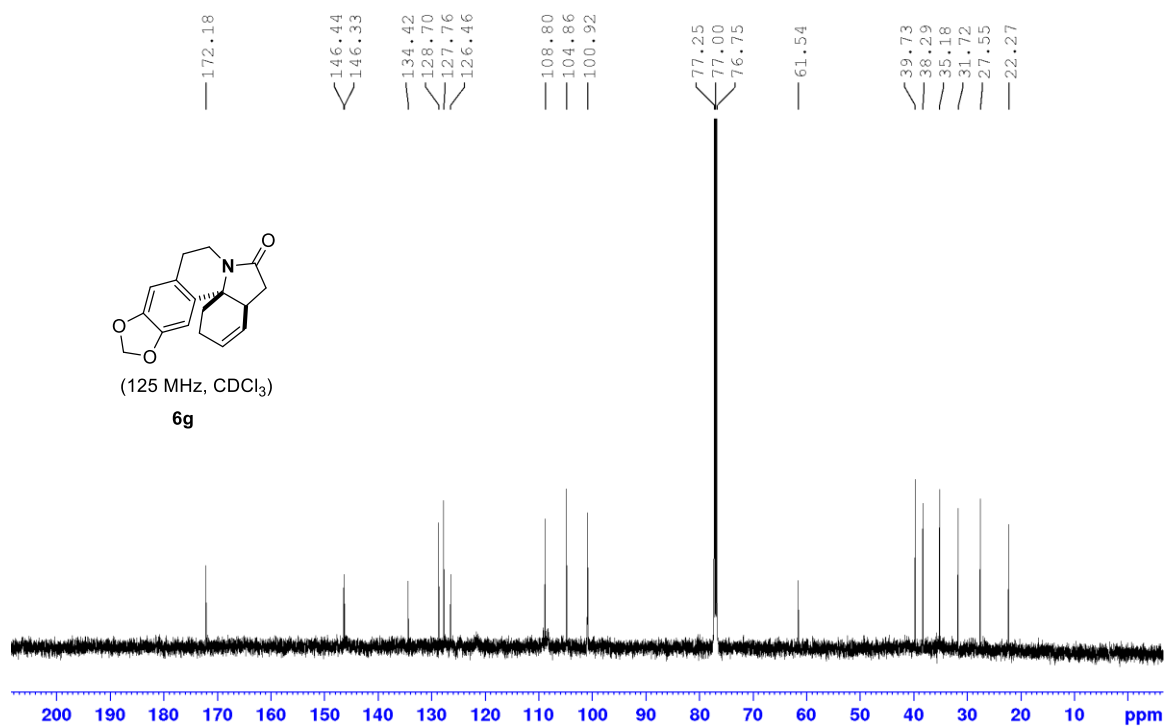
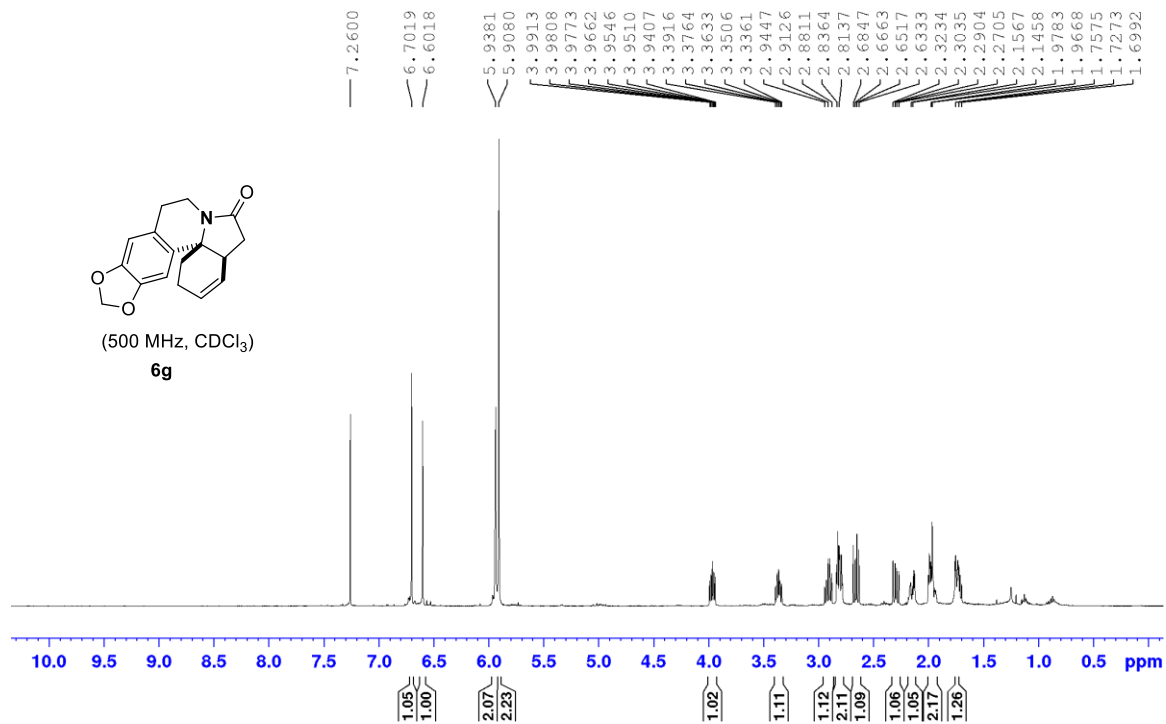


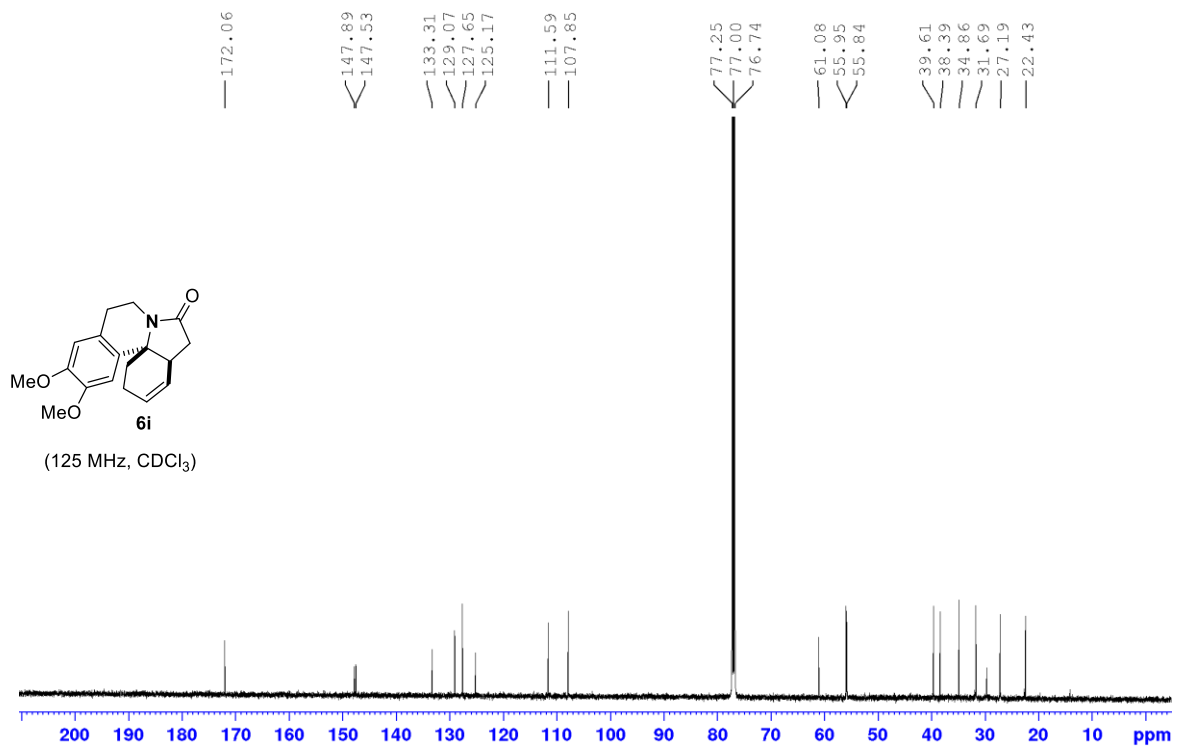
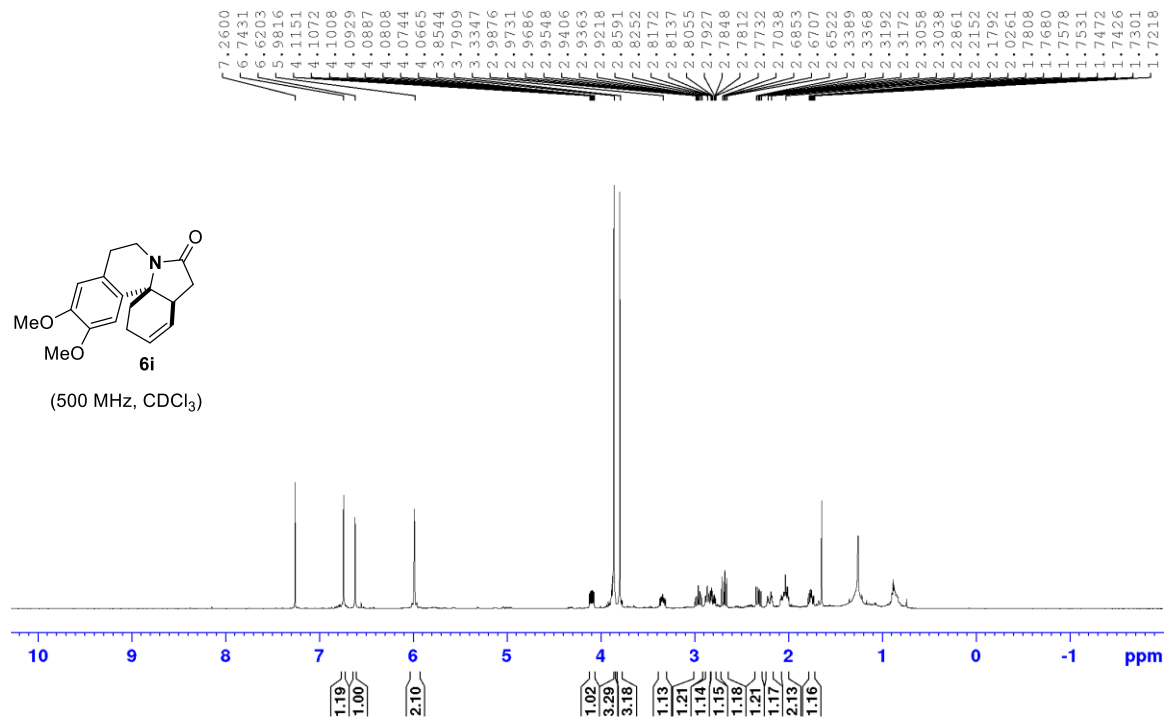


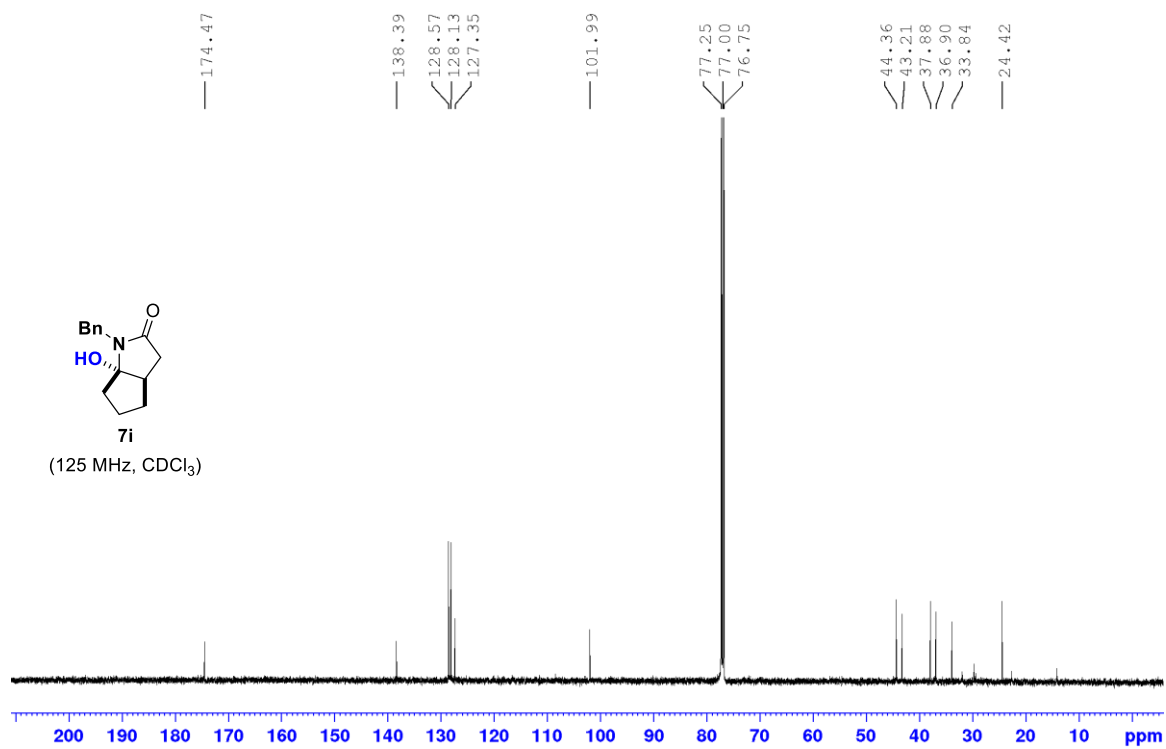
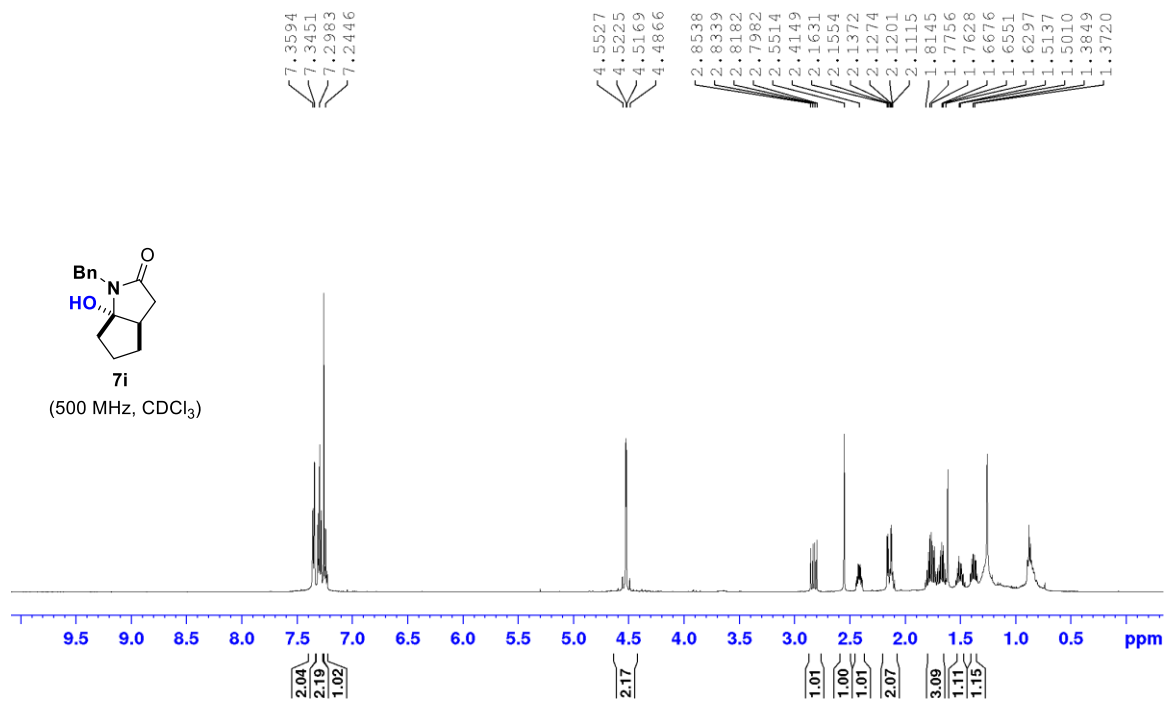




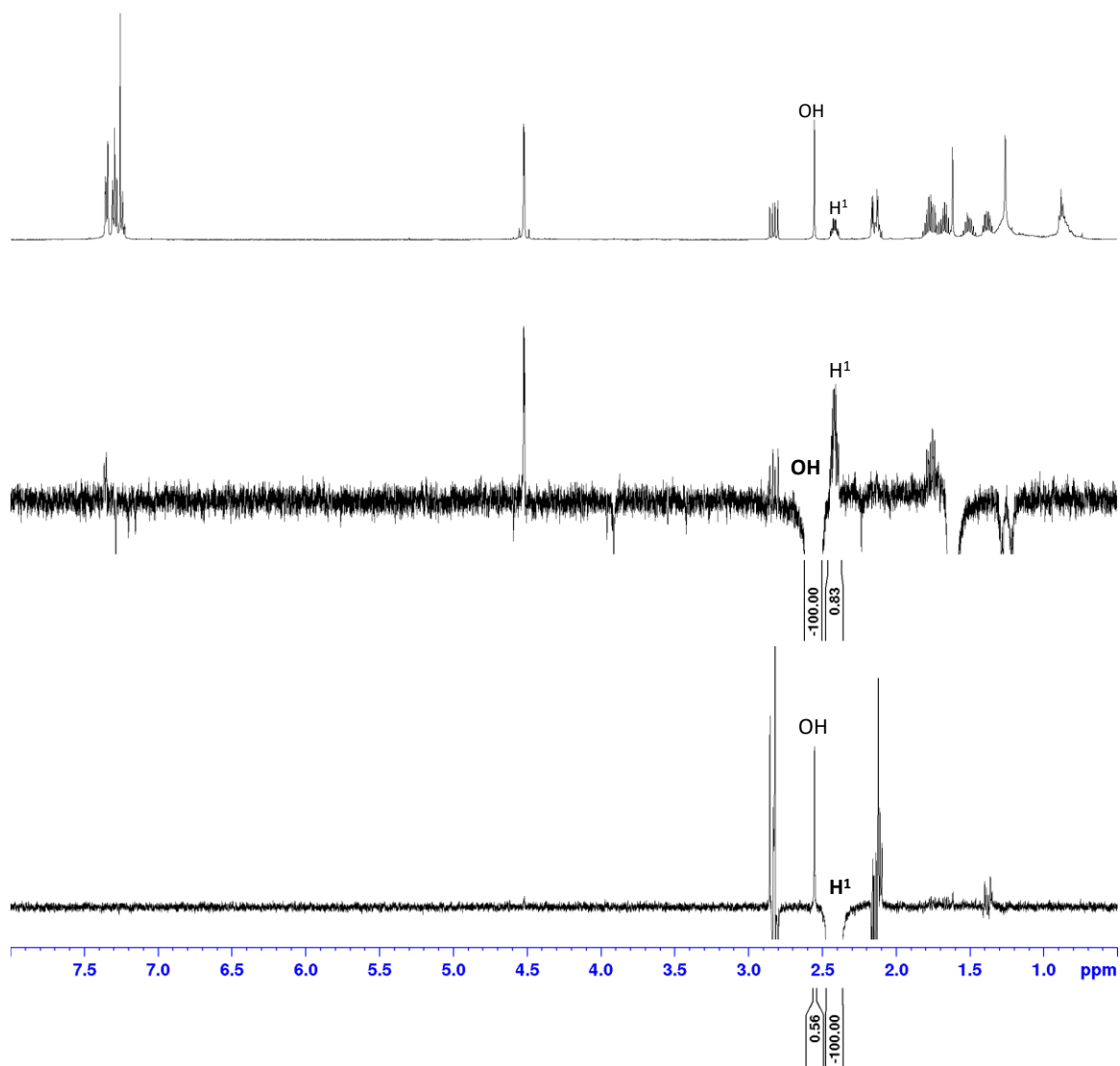
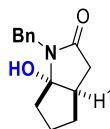


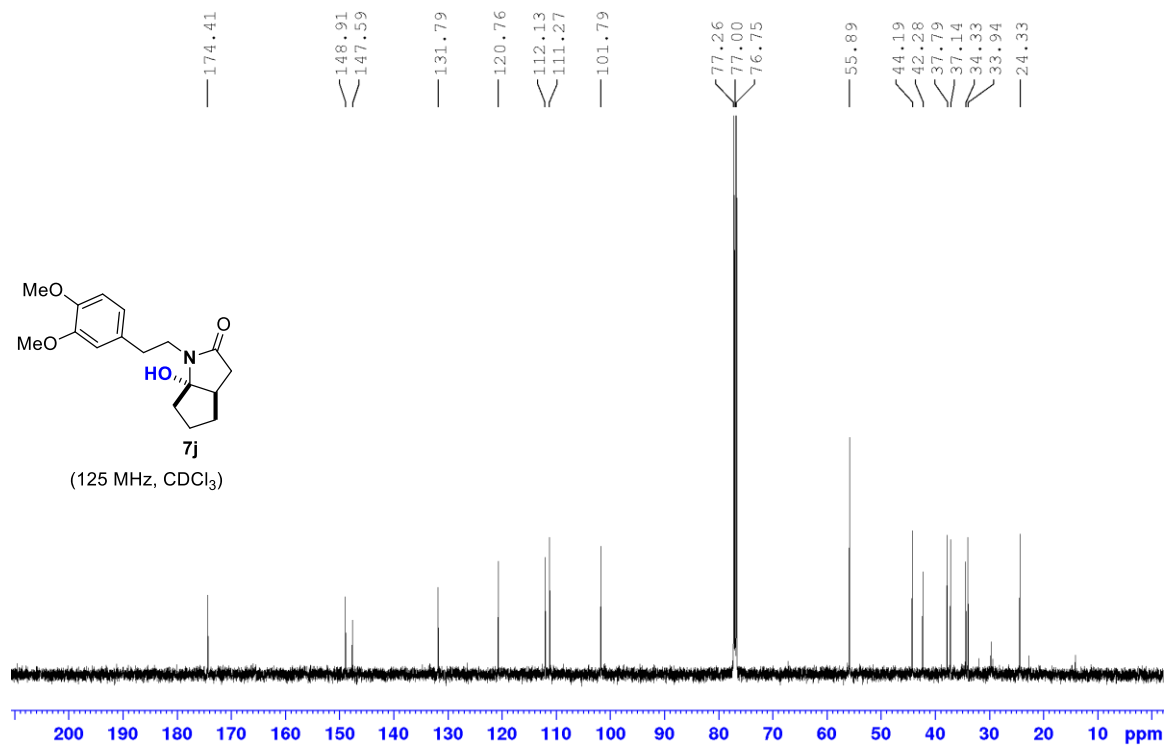
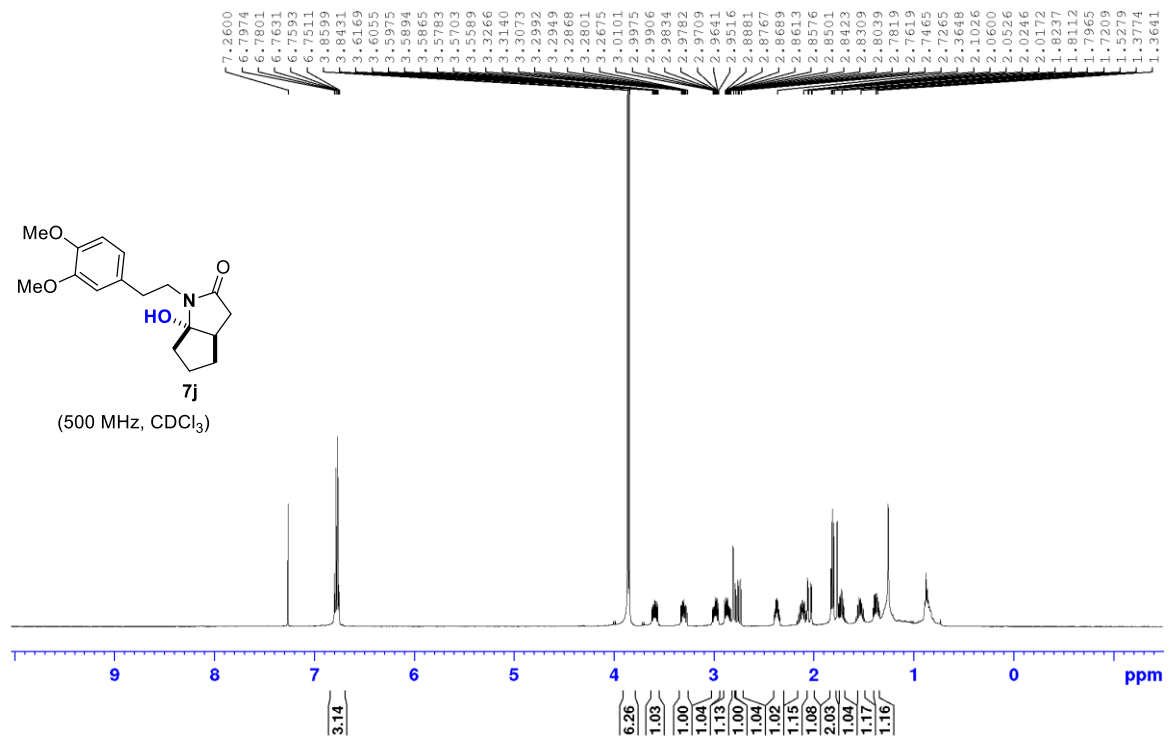


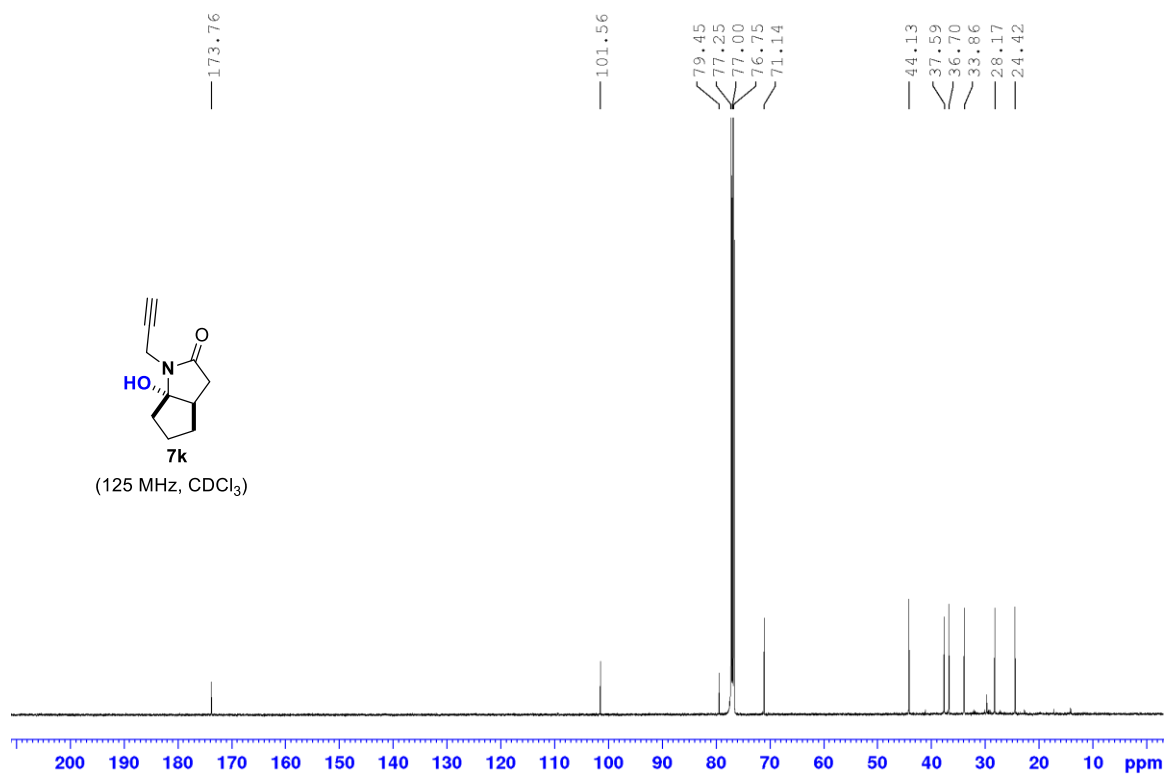
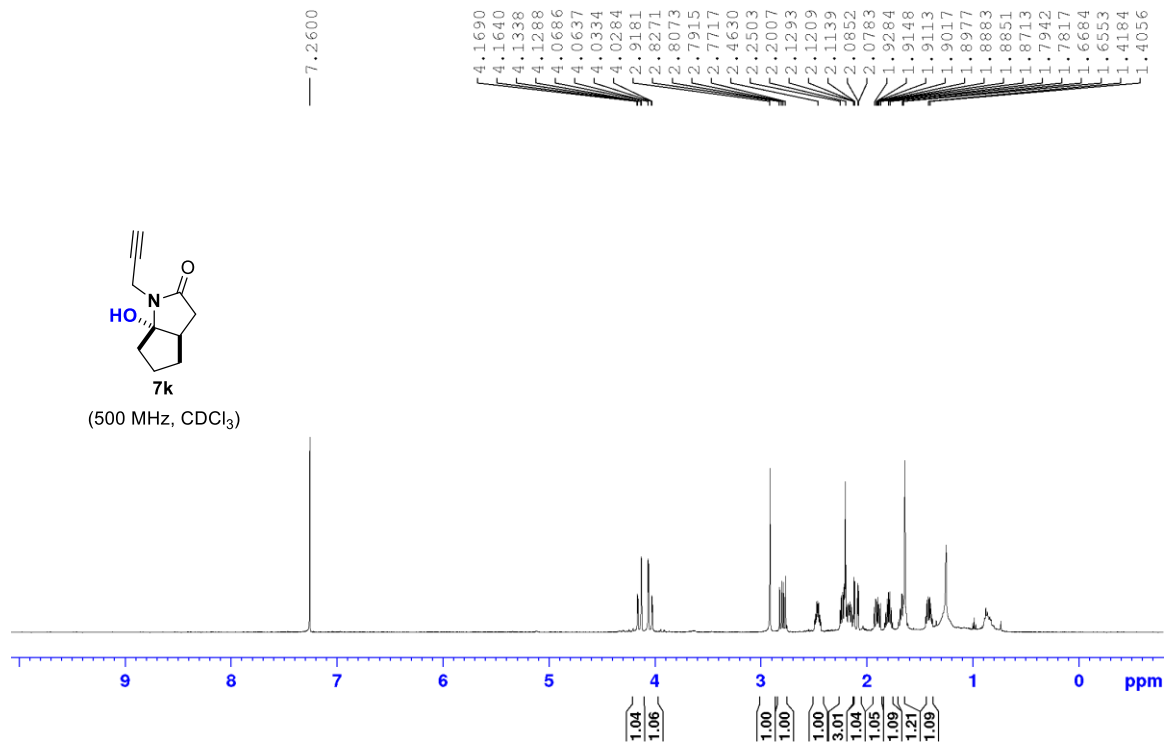


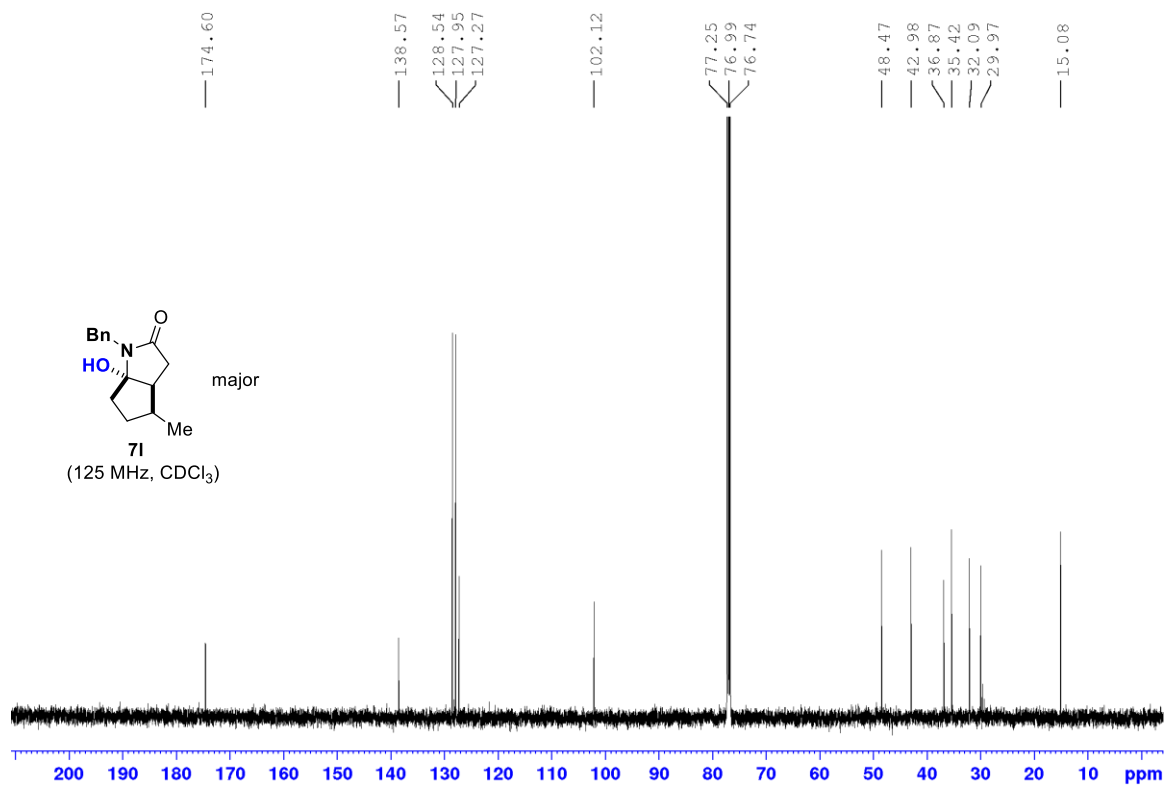
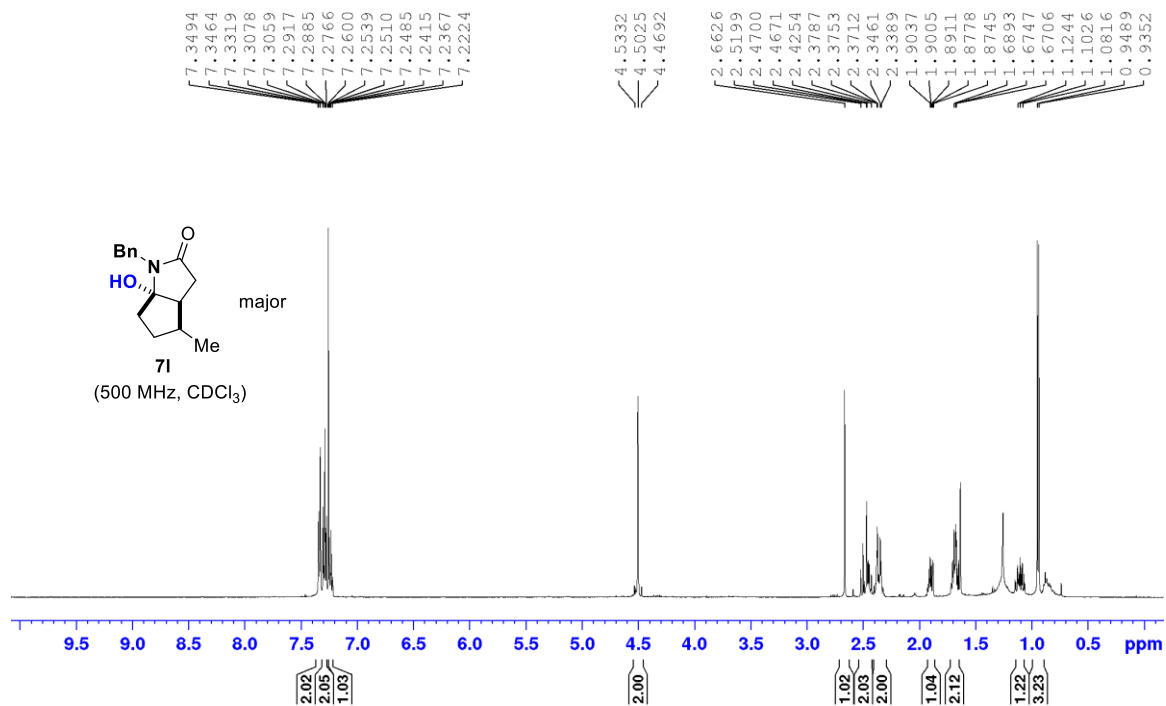


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 7i

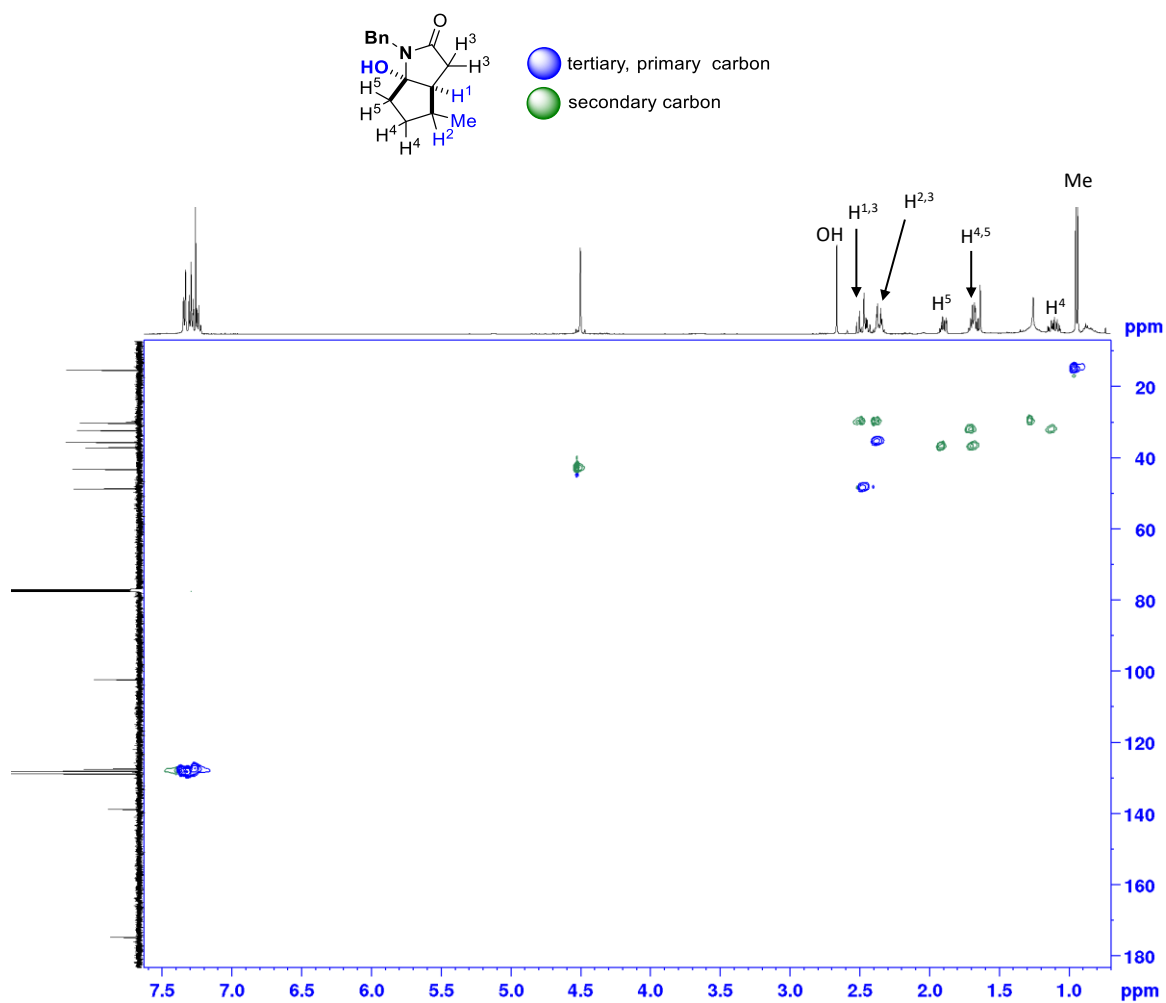




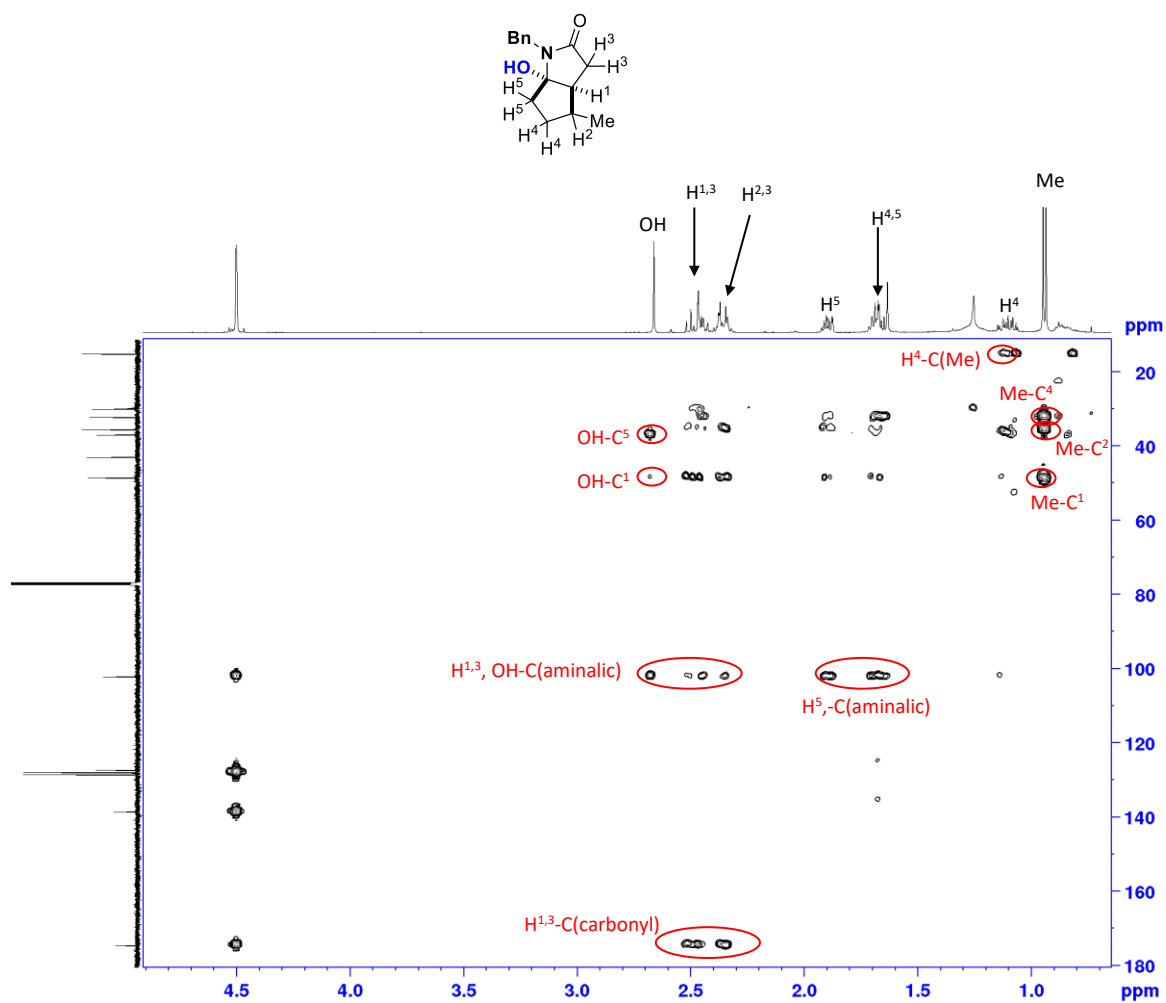




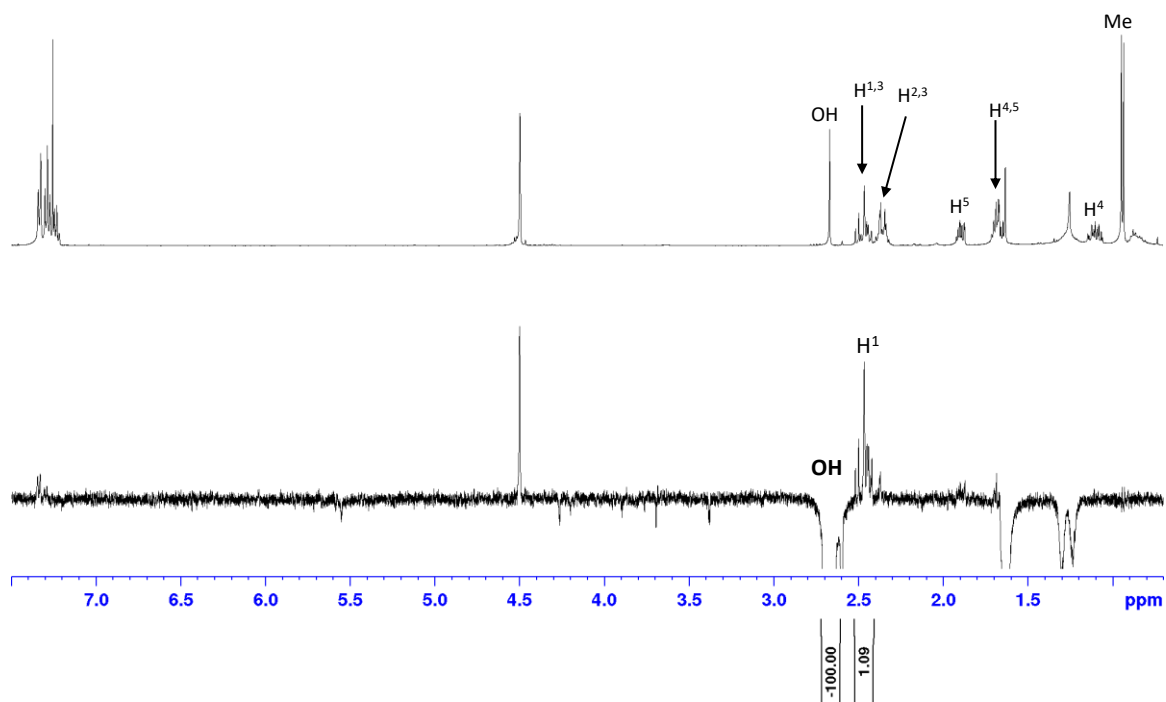
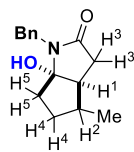
Αλληλεπιδράσεις HSQC του κύριου στερεοϊσομερούς της ένωσης 71

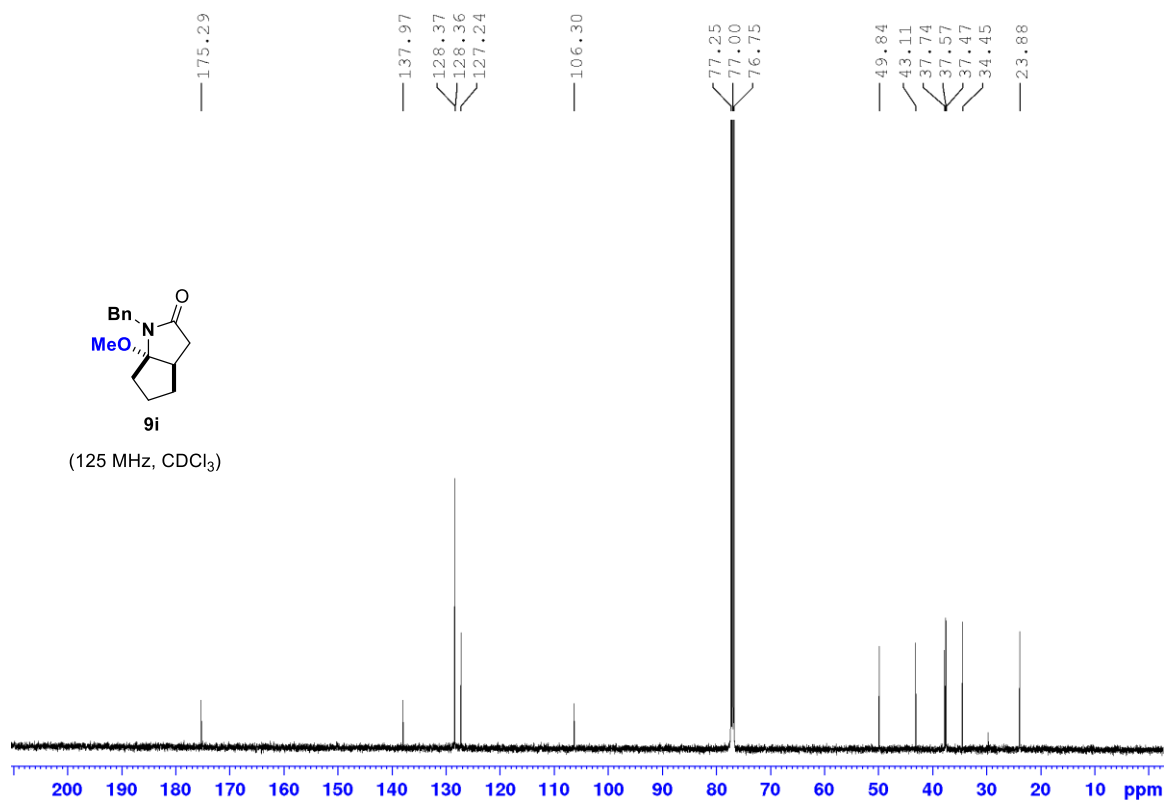
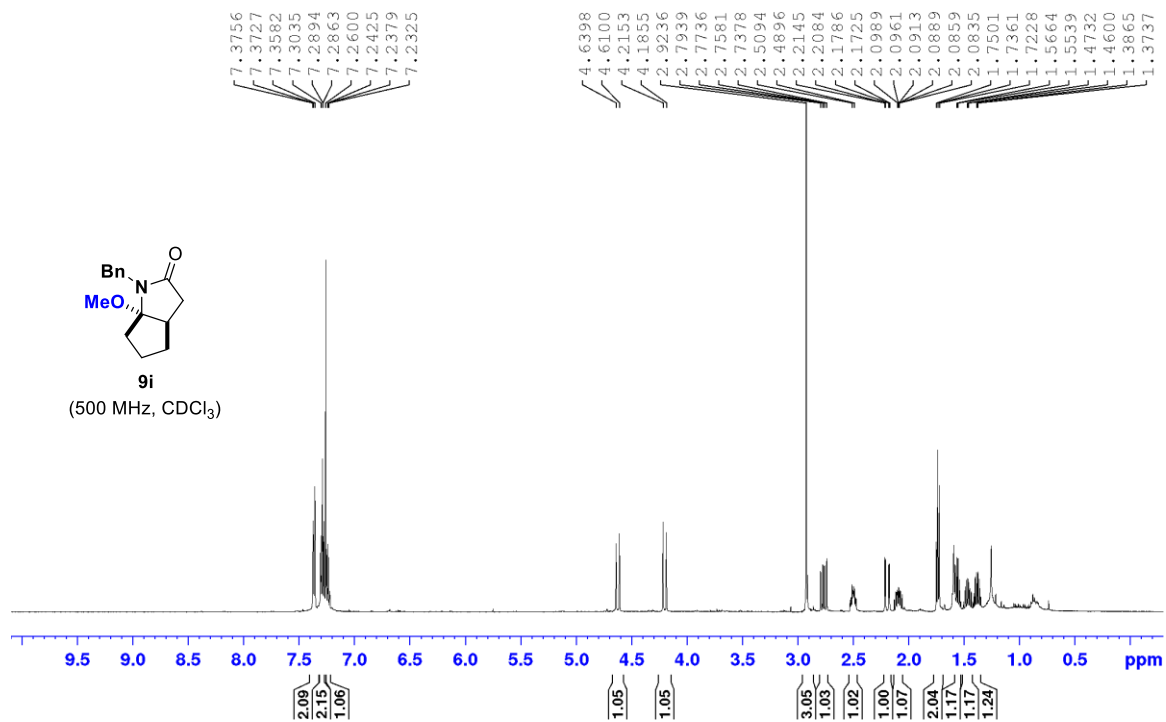


Αλληλεπιδράσεις HMBC του κύριου στερεοϊσομερούς της ένωσης 71

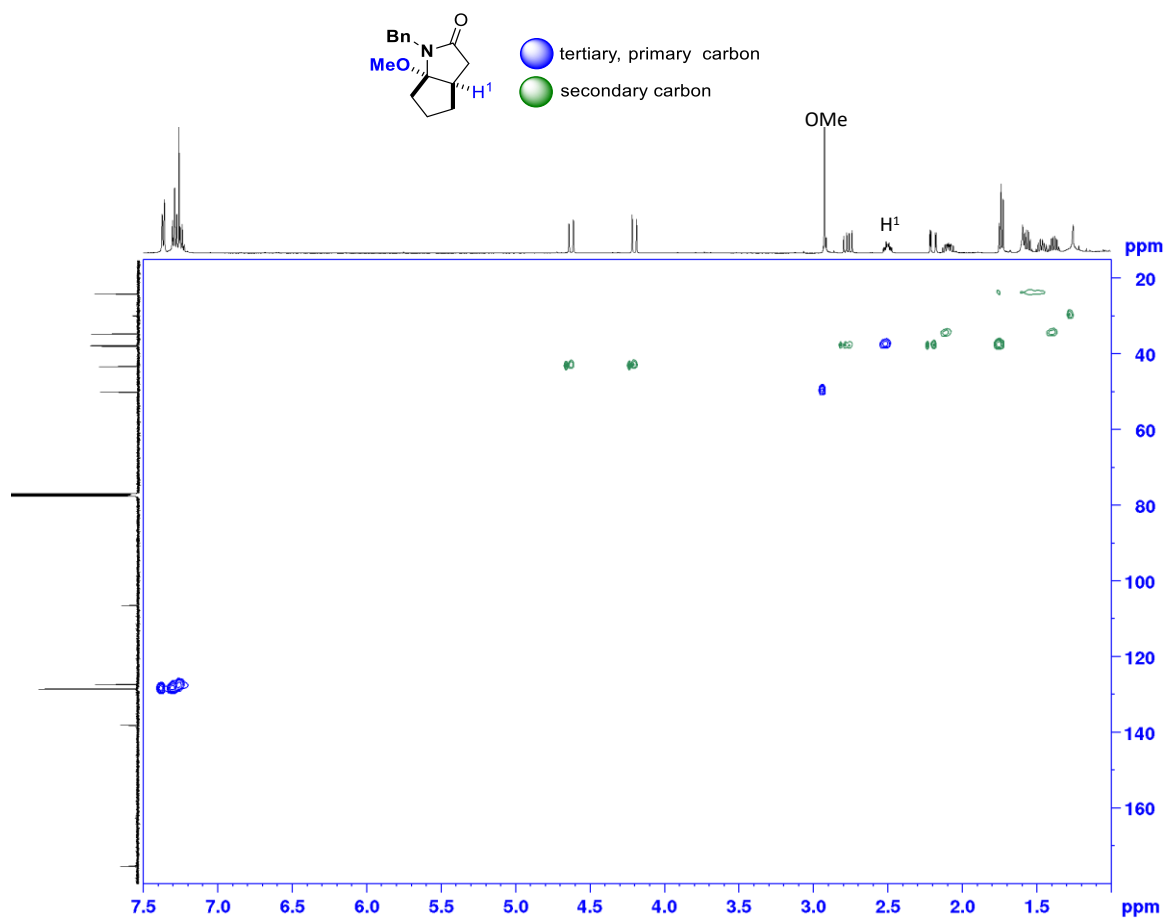


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE του κύριου στερεοϊσομερούς της ένωσης 71

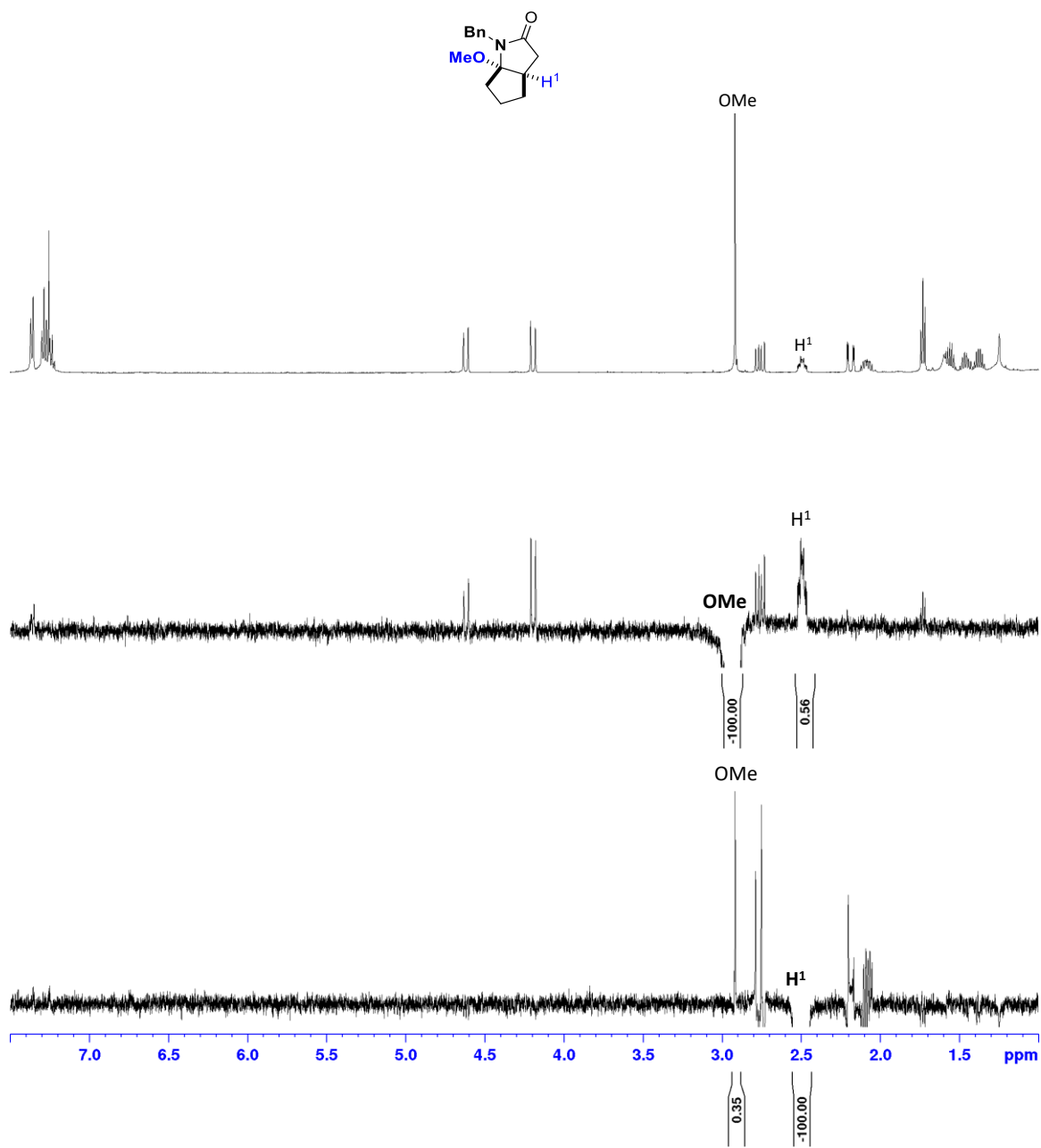


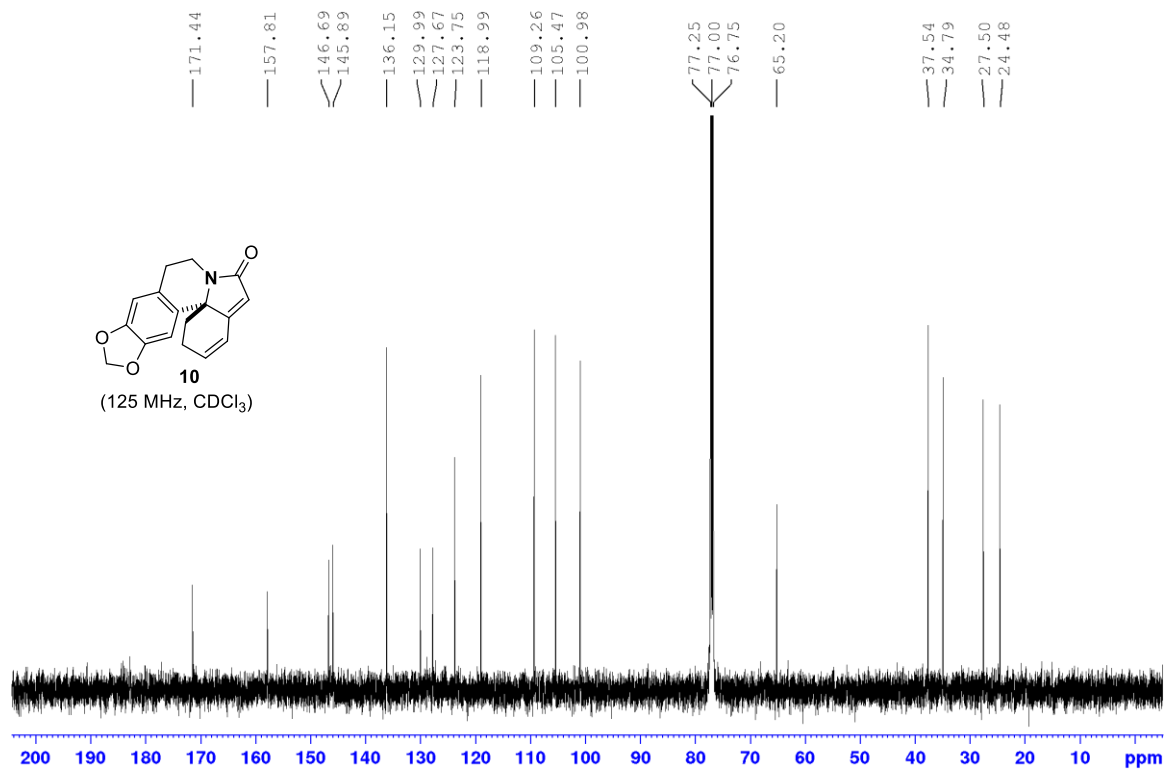
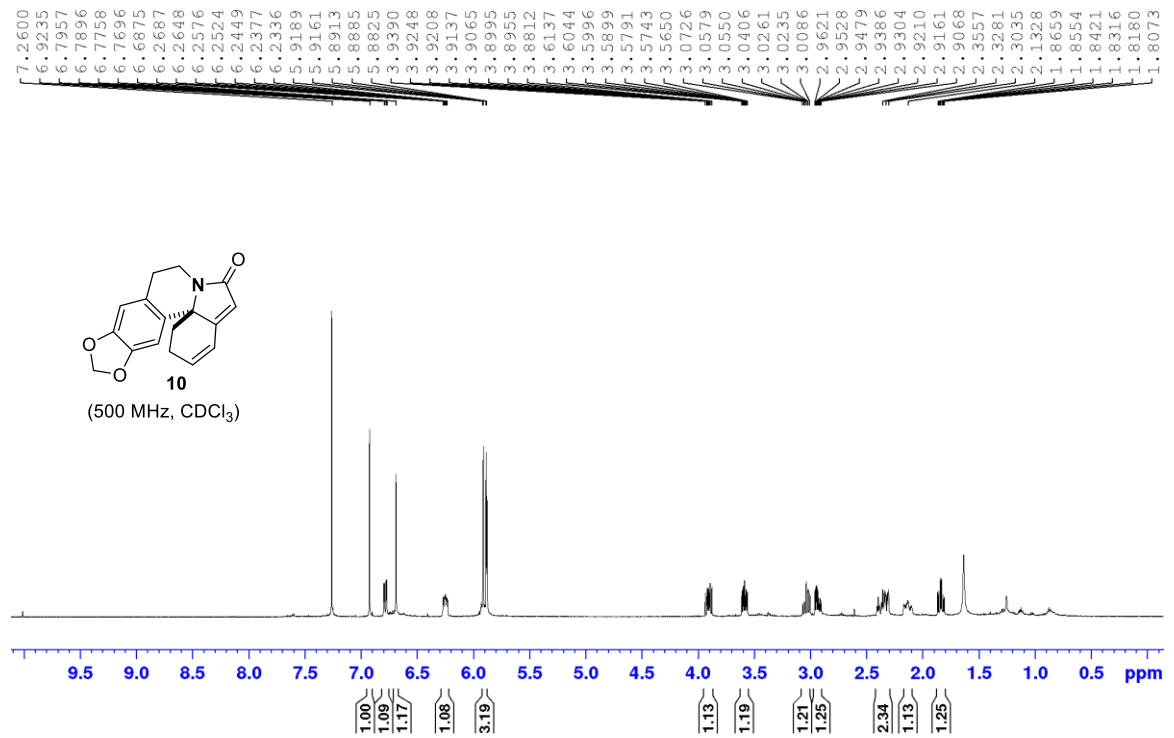


Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 9i

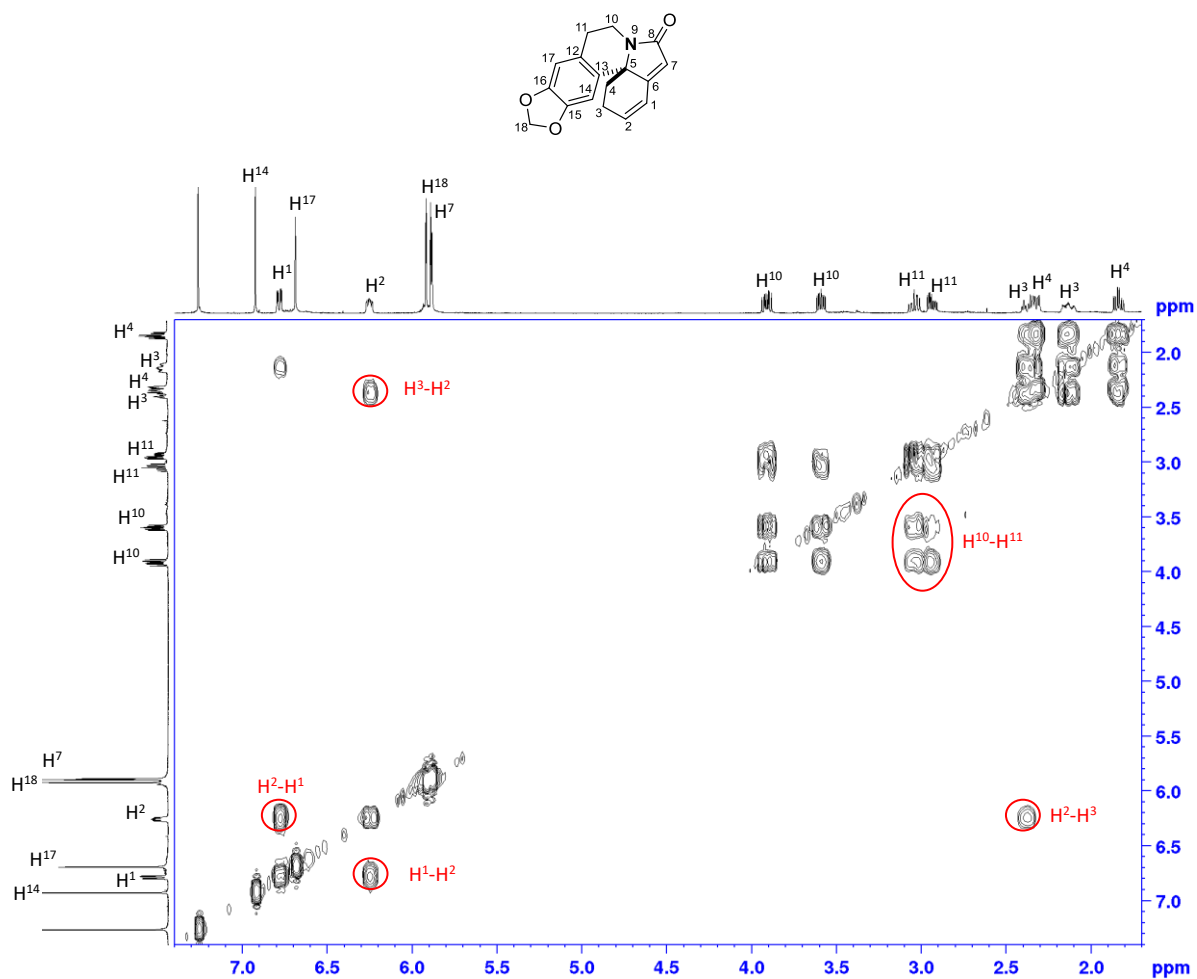


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 9i

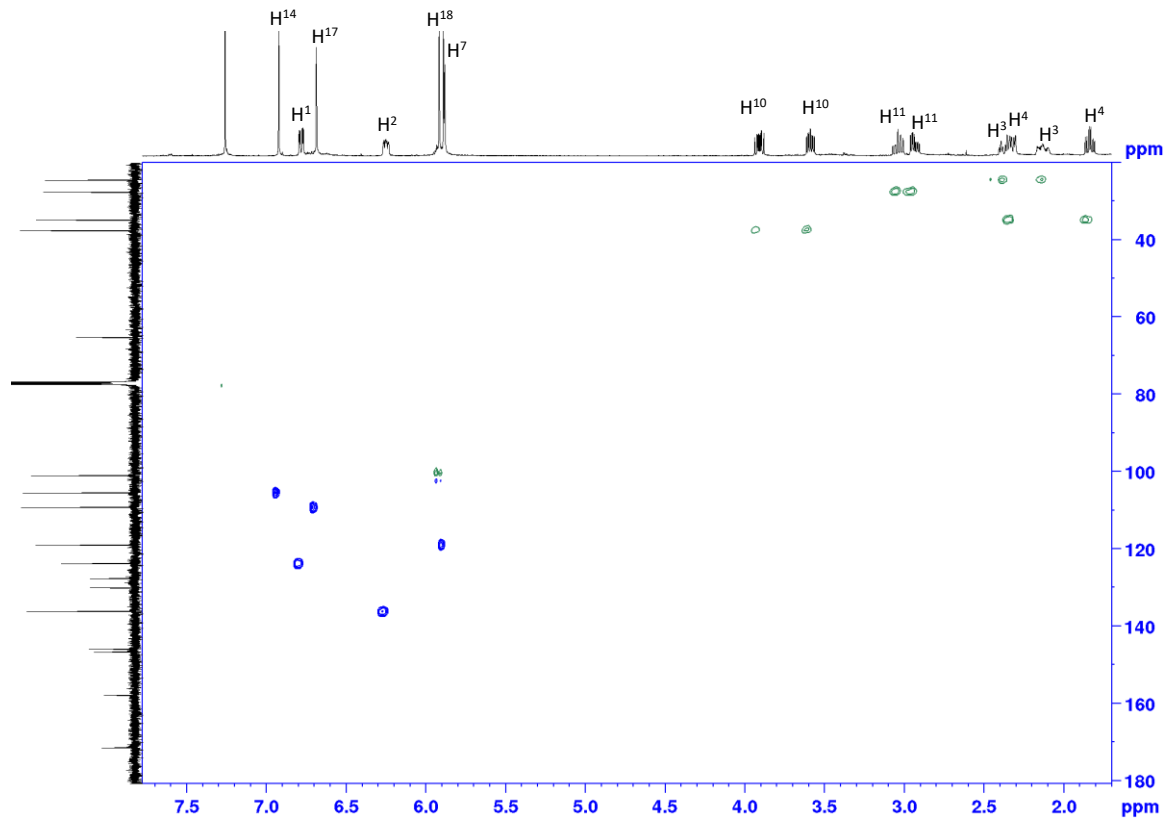
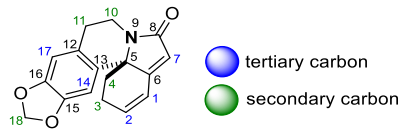




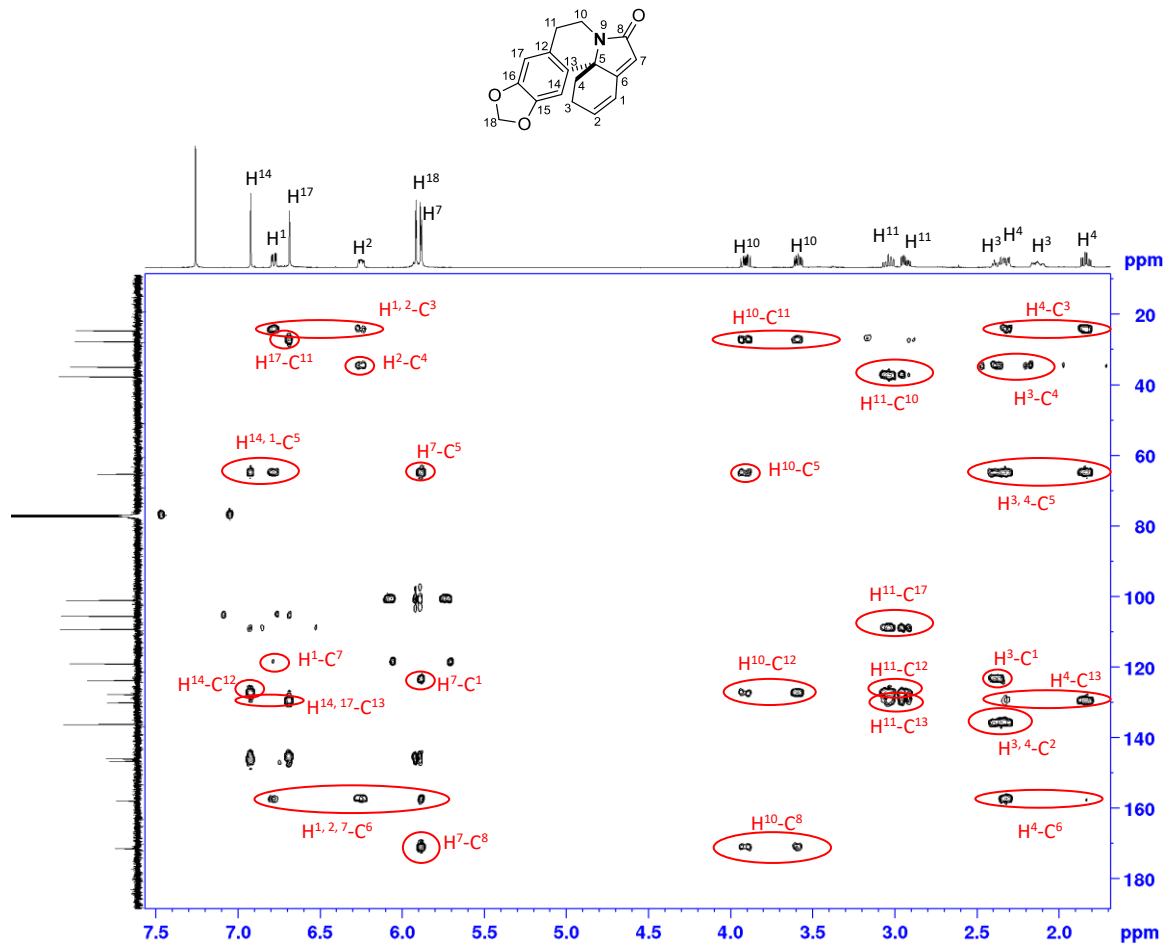
Αλληλεπιδράσεις COSY της ένωσης 10

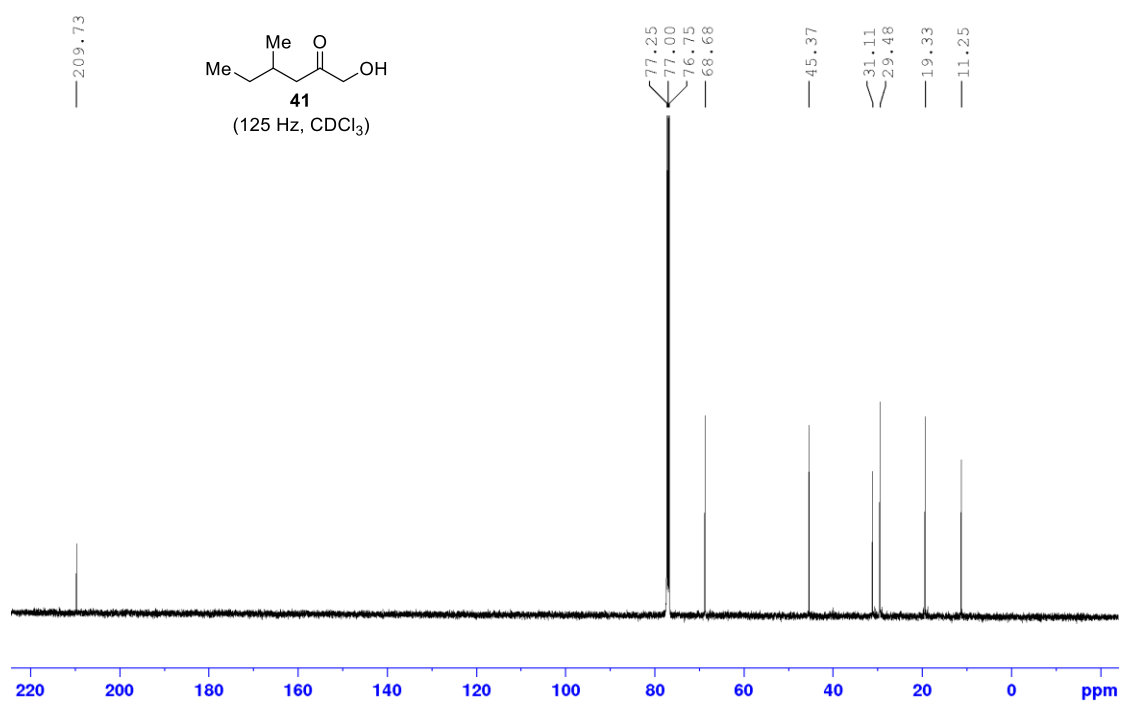
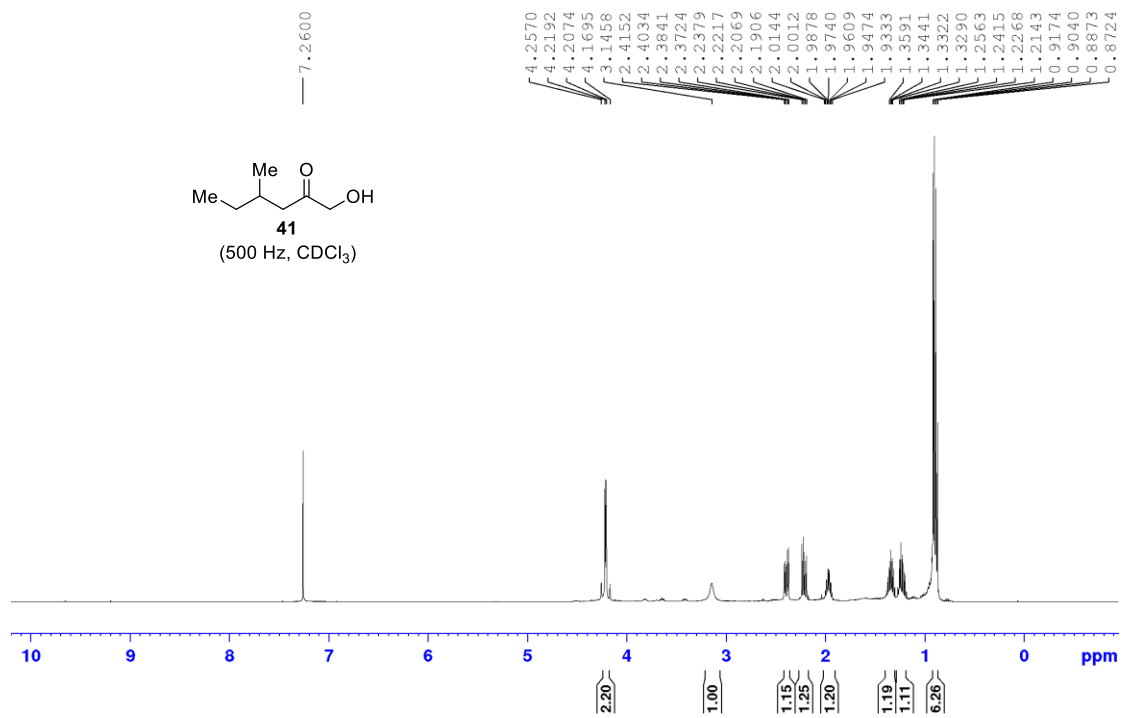


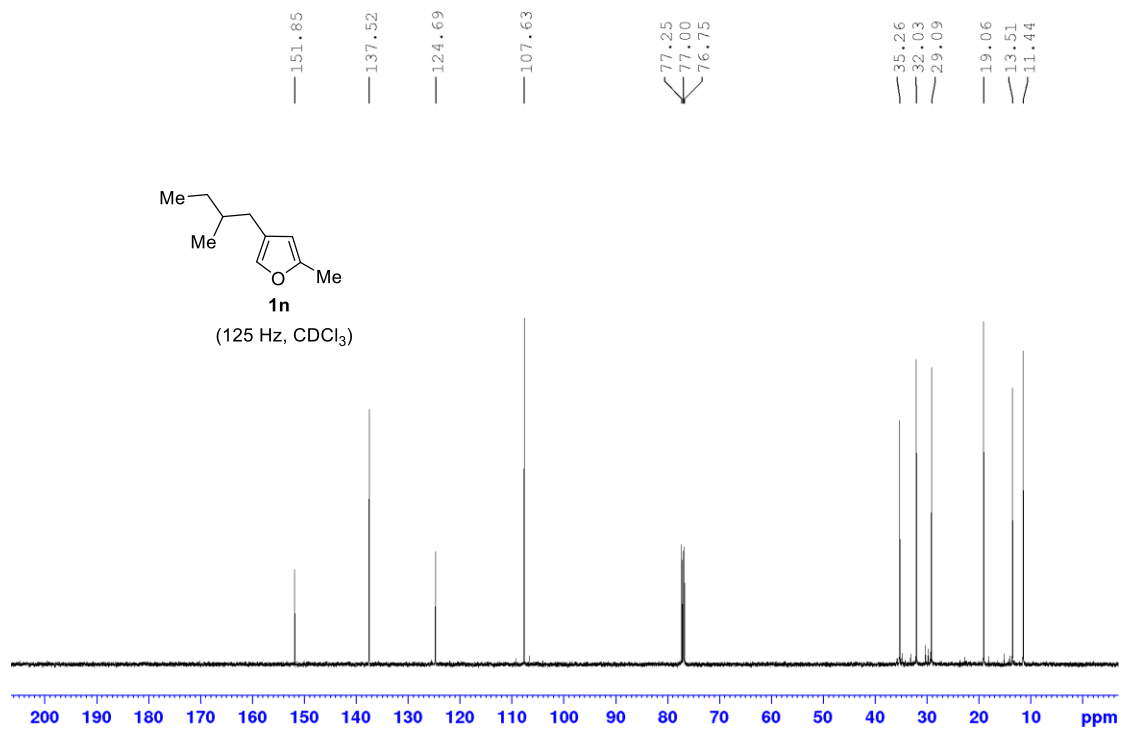
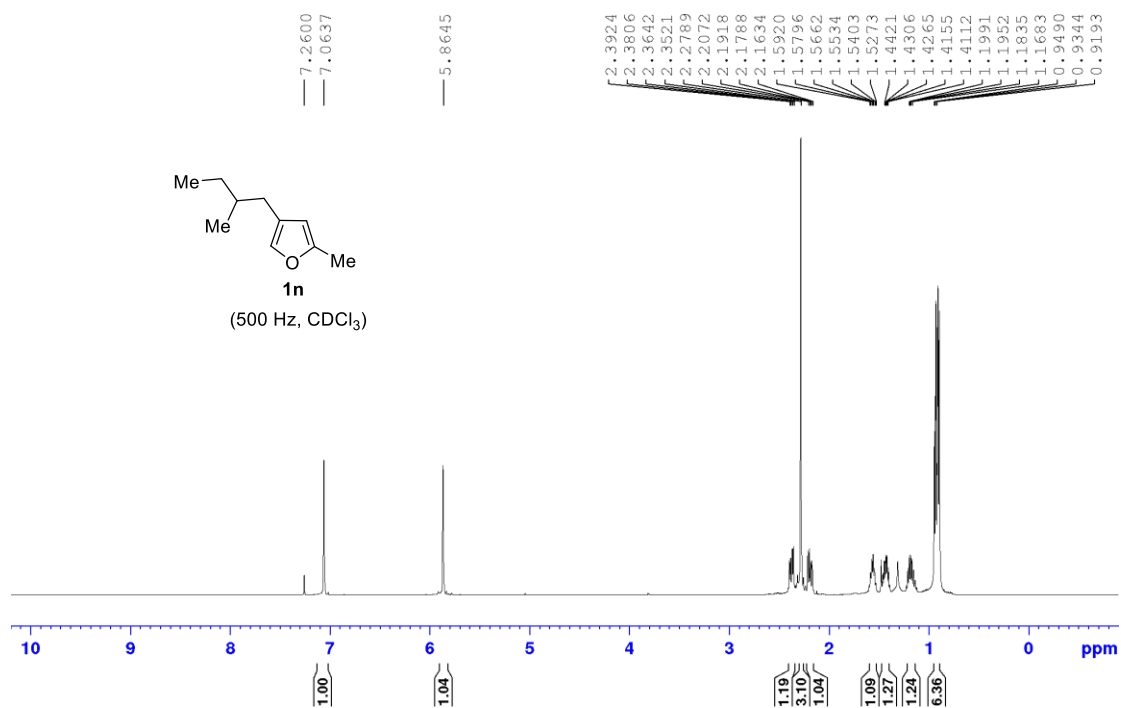
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 10

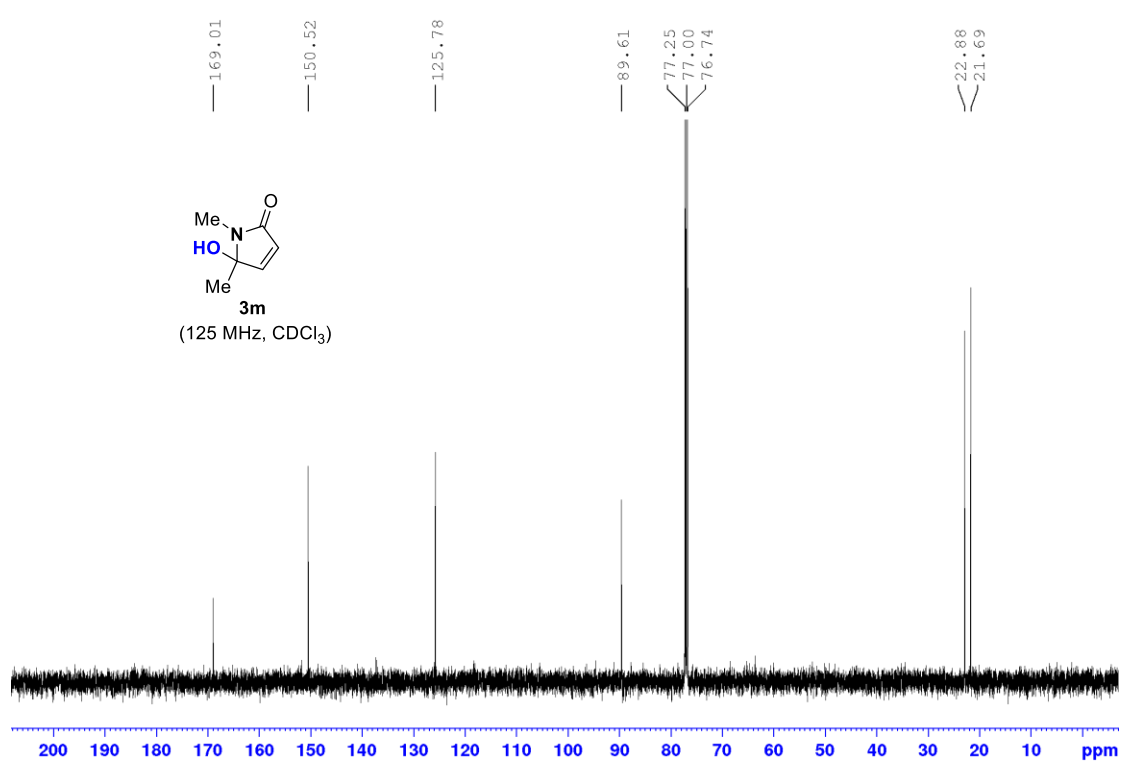
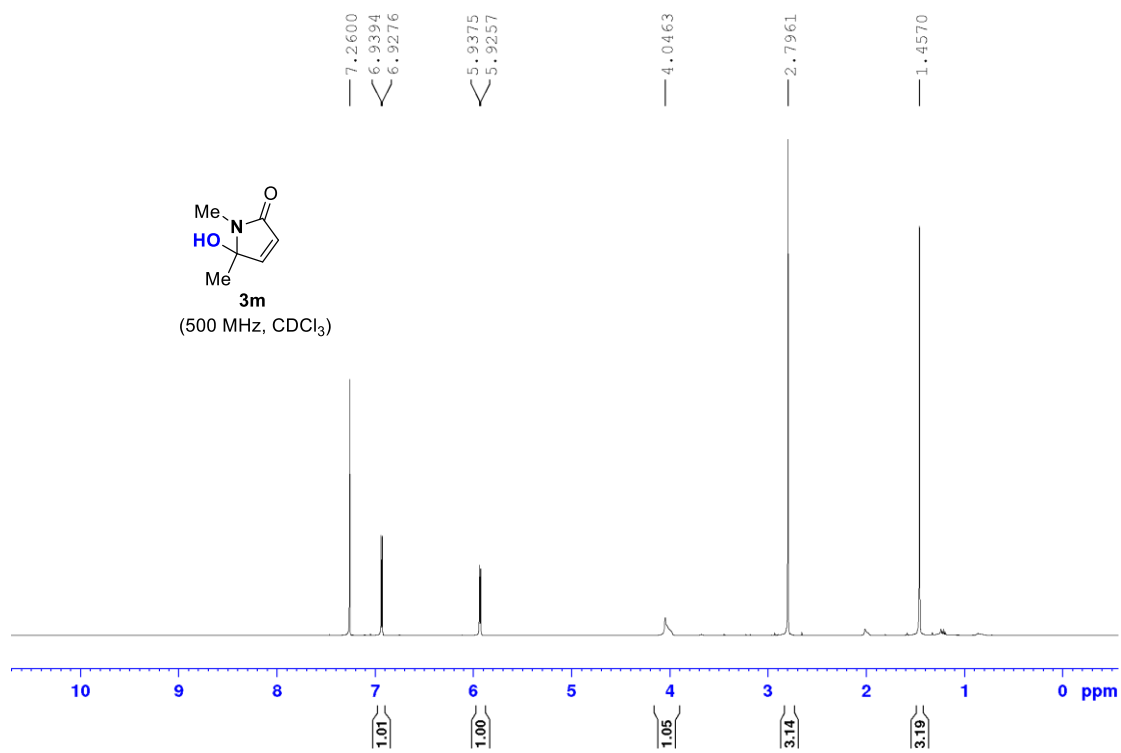


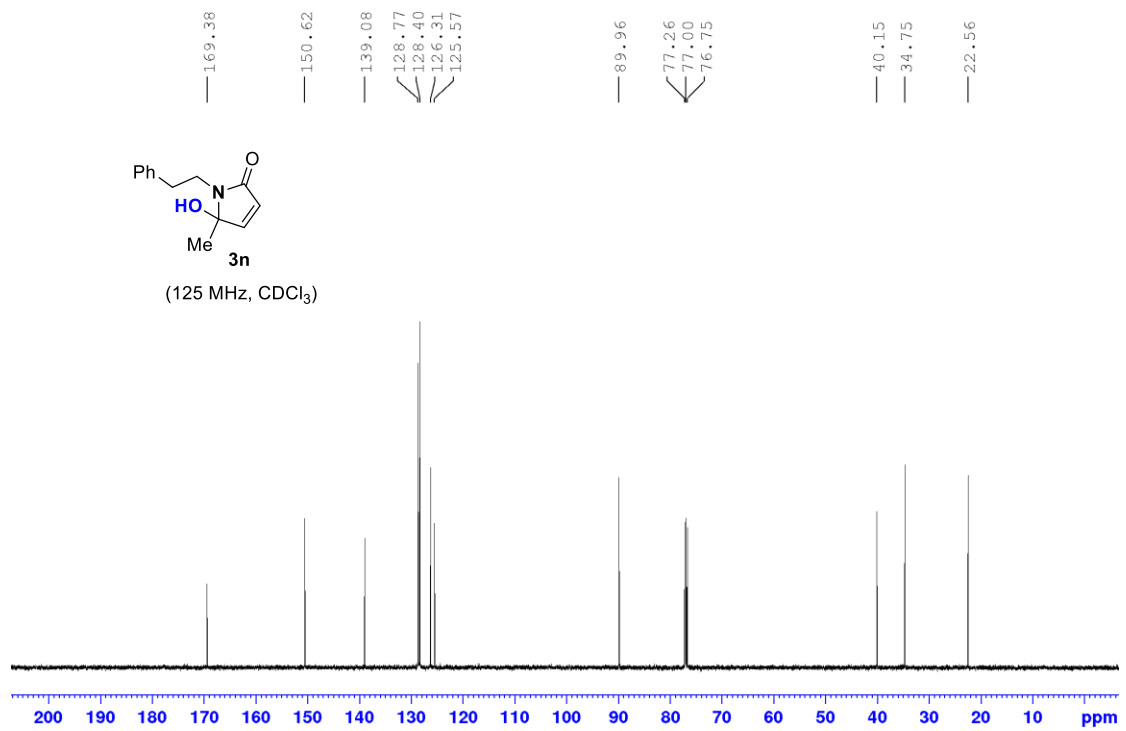
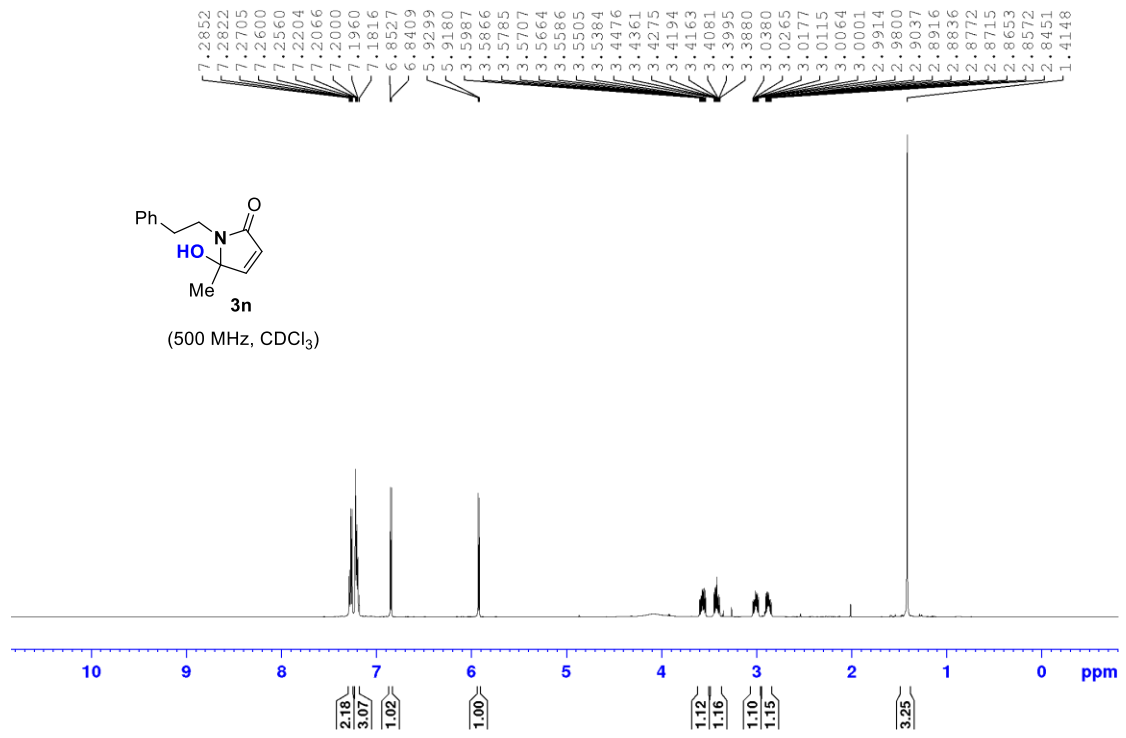
Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 10

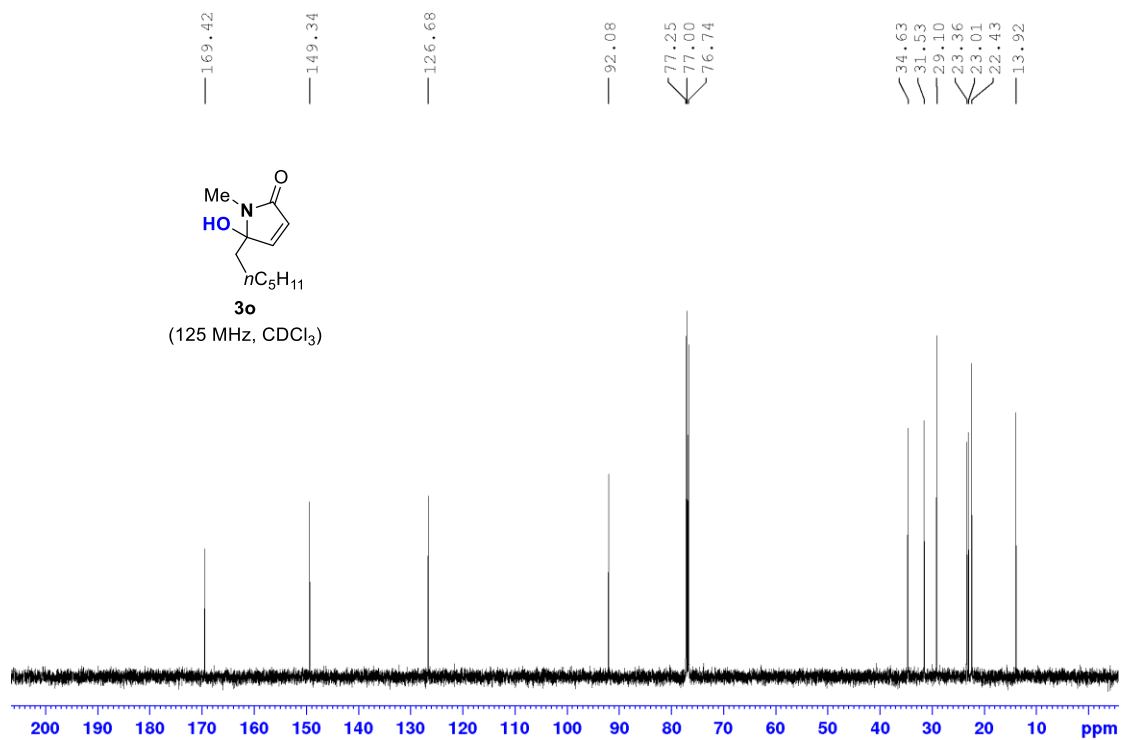
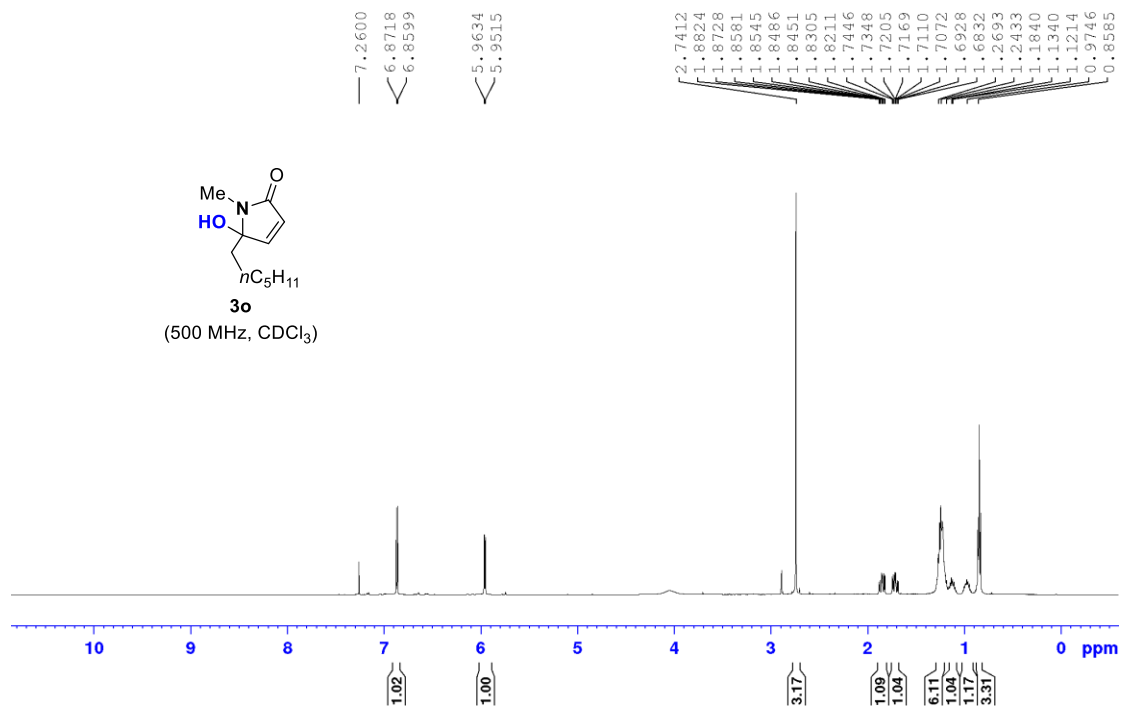


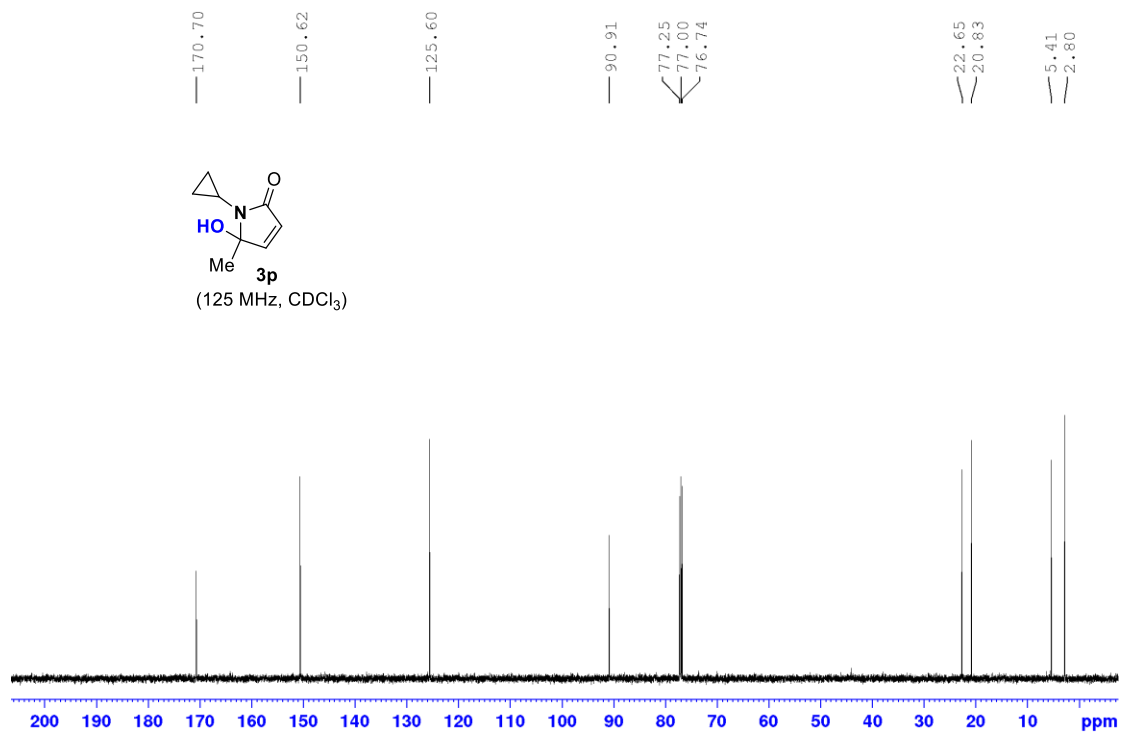
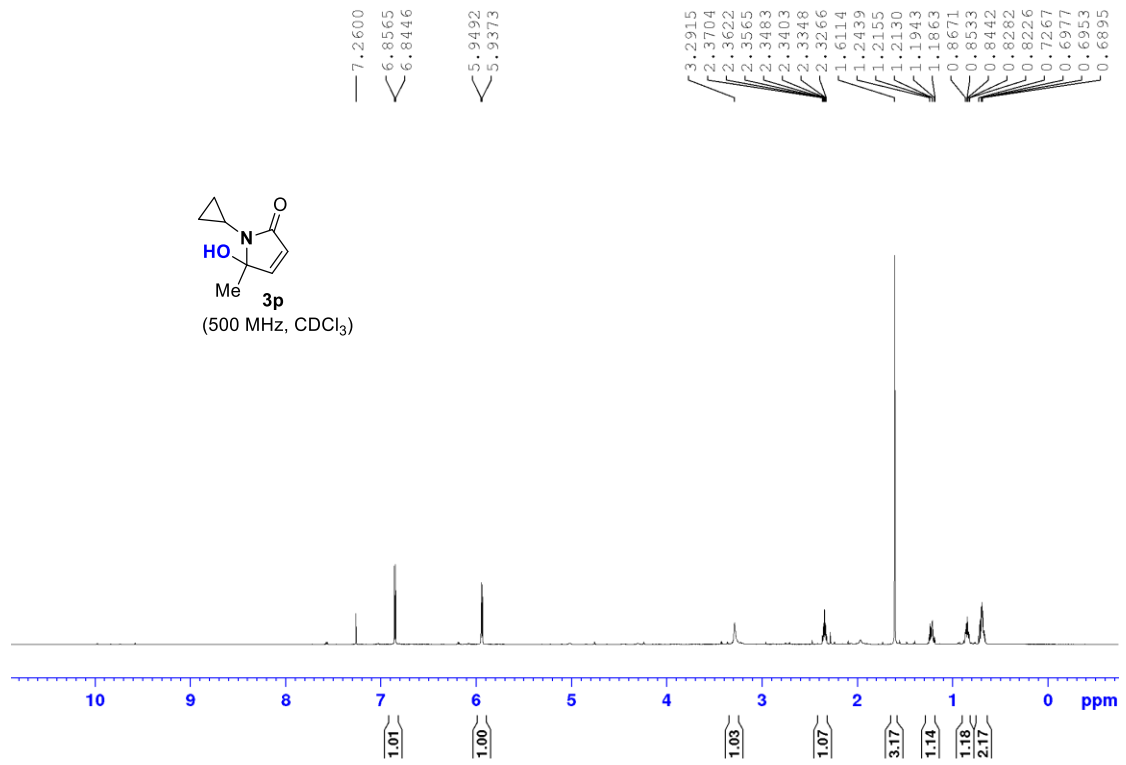


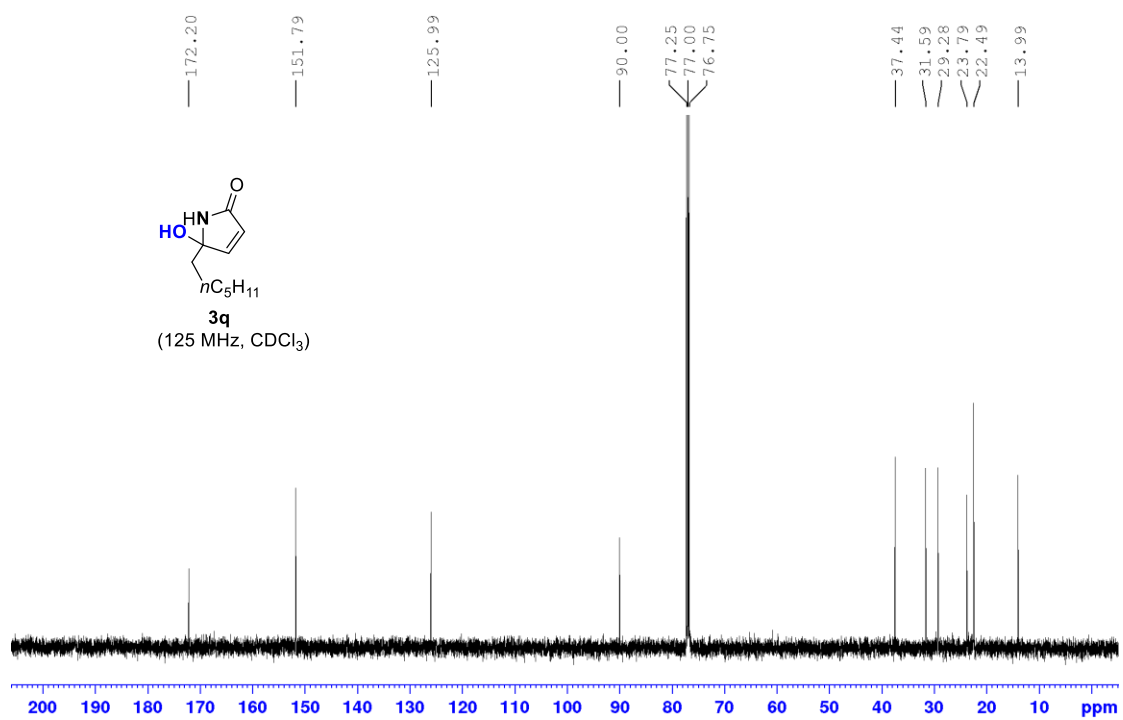
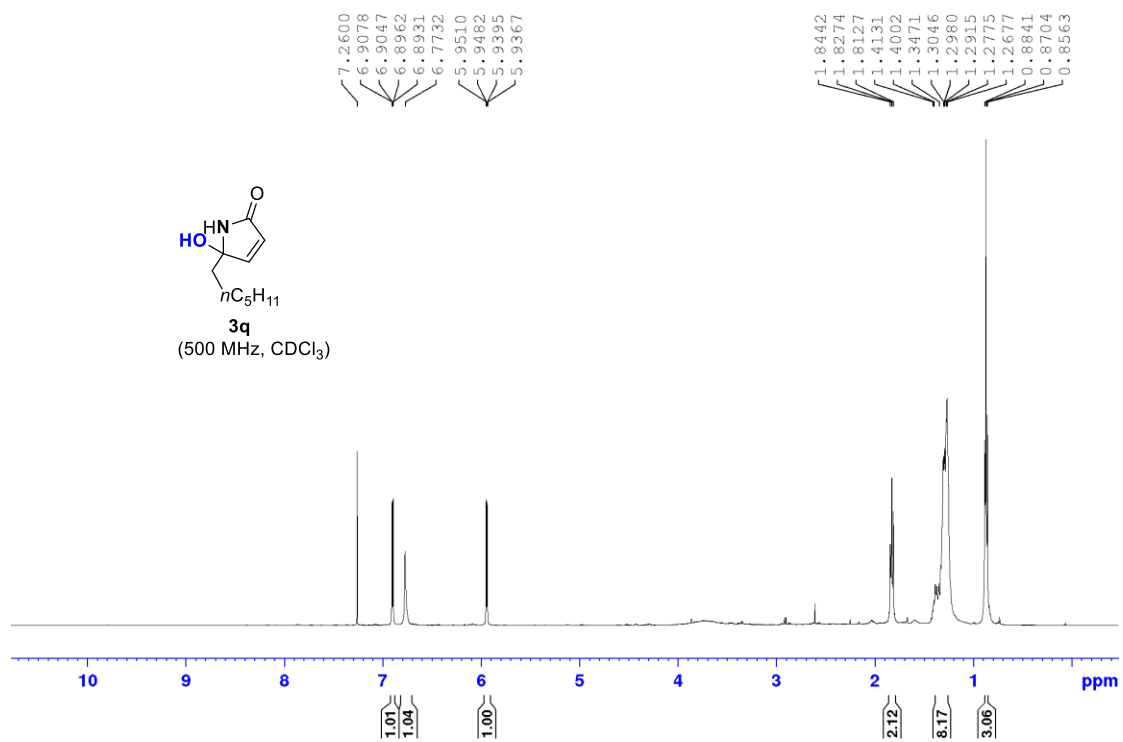


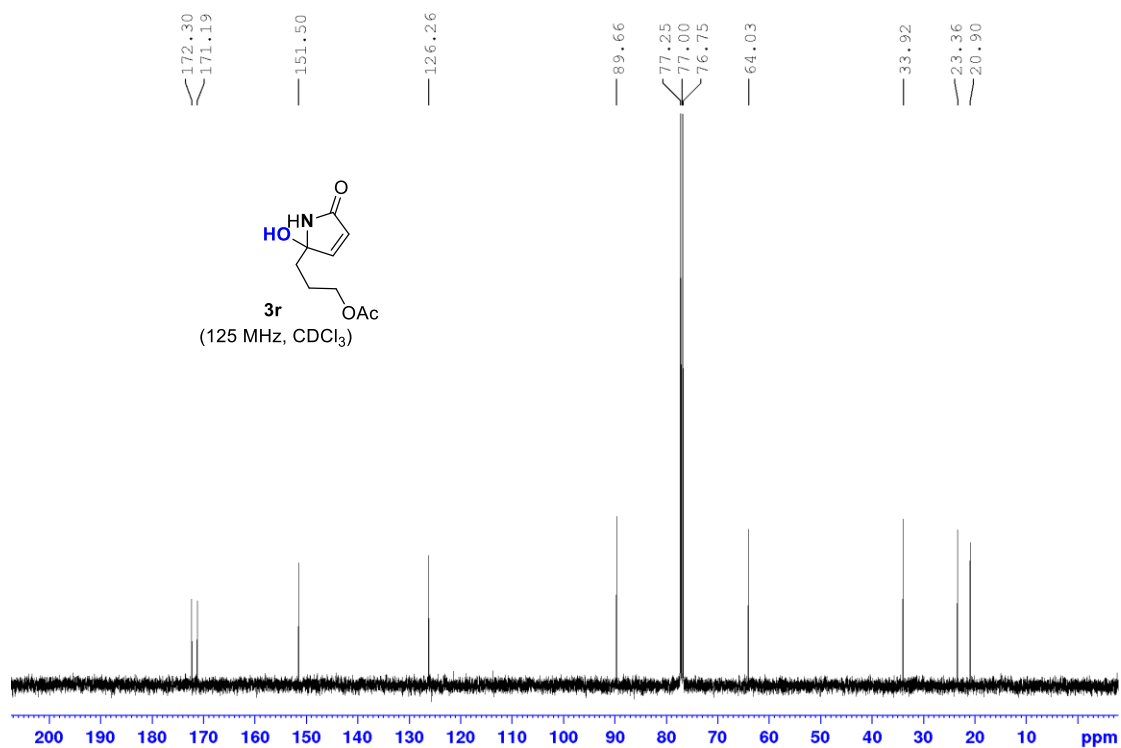
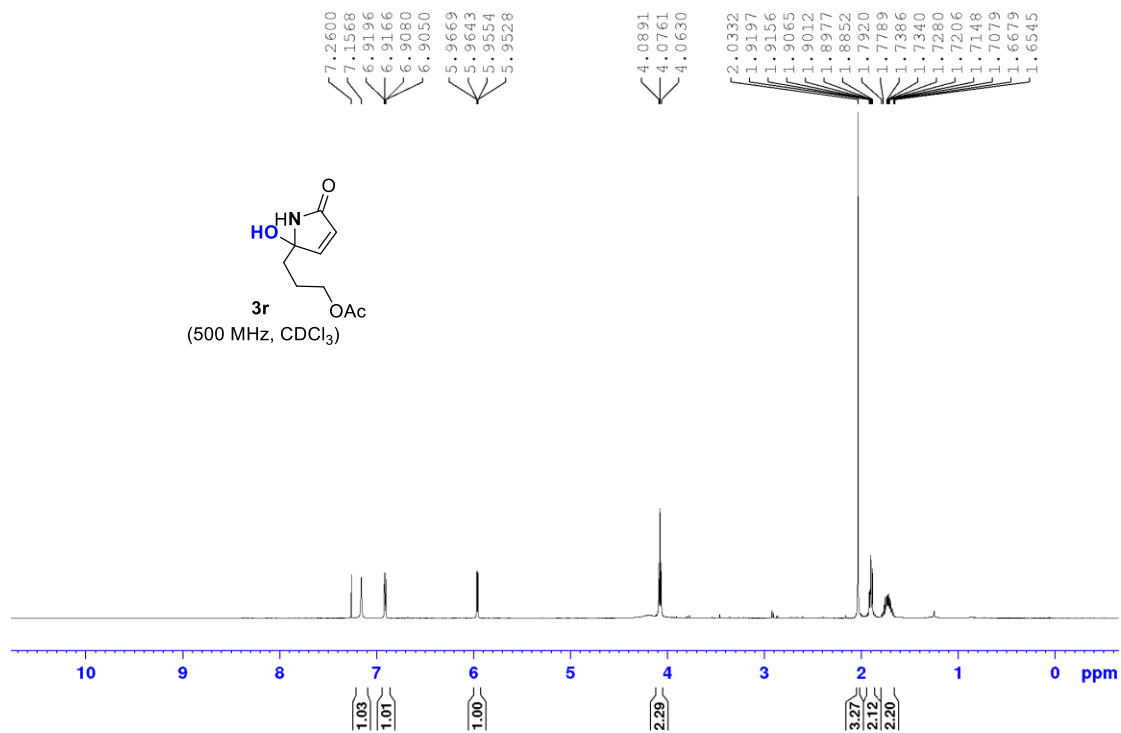


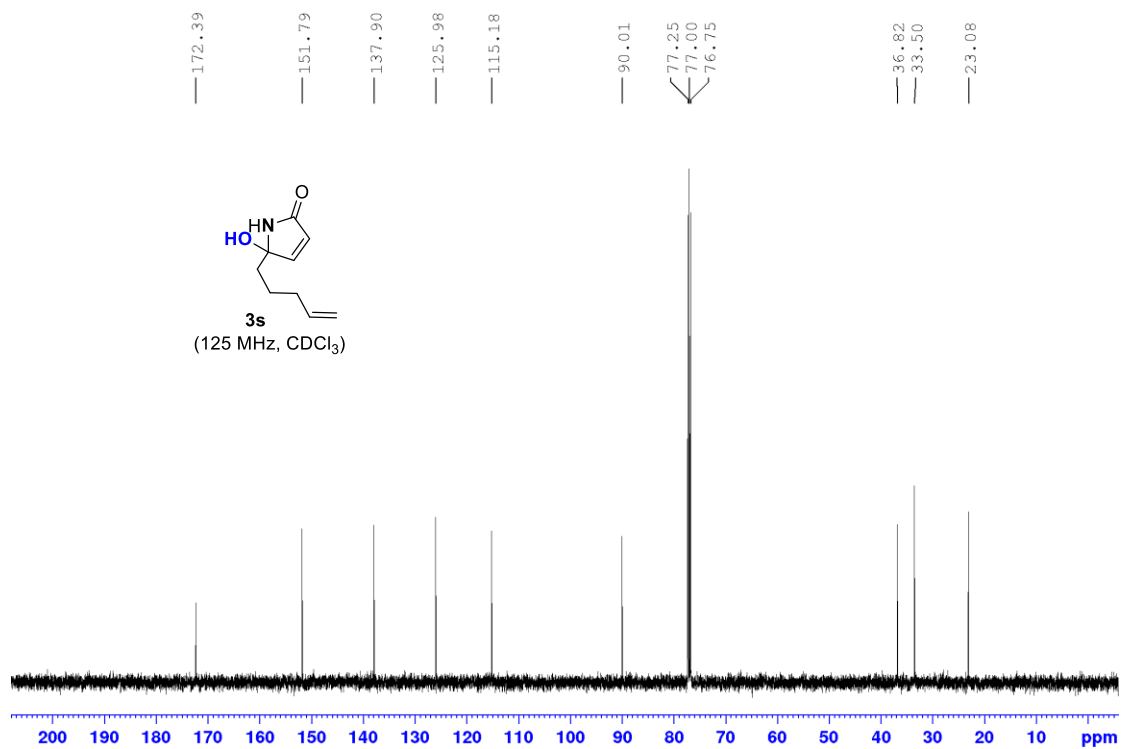
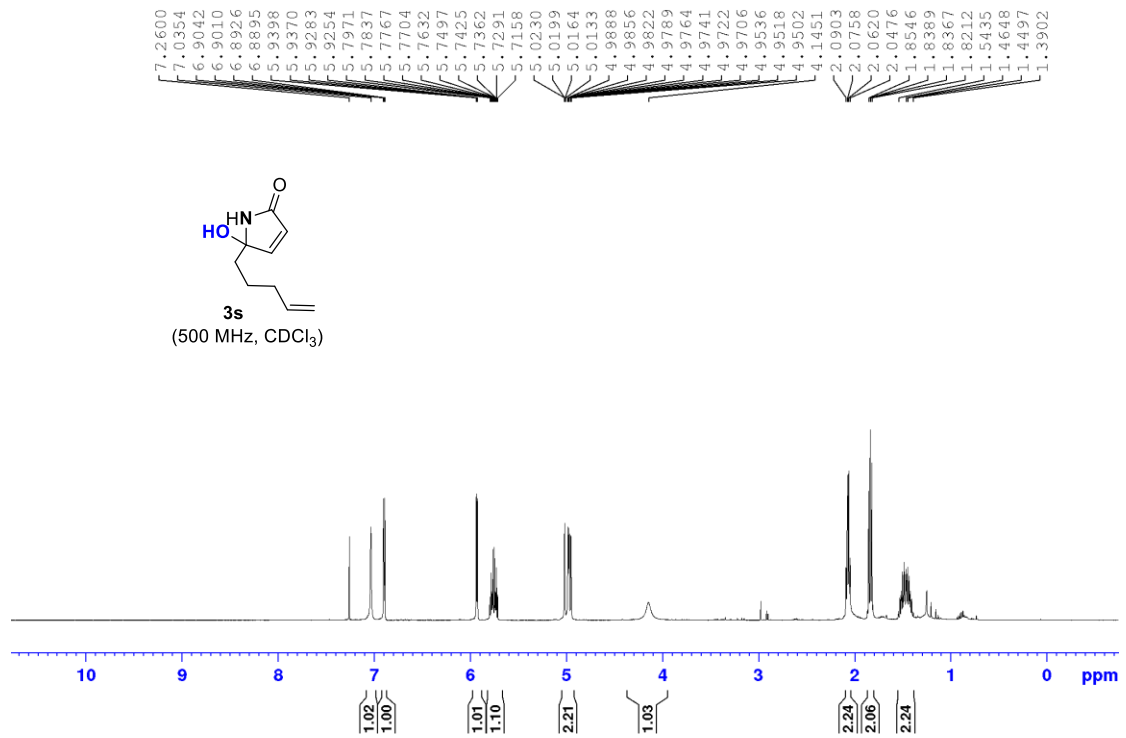


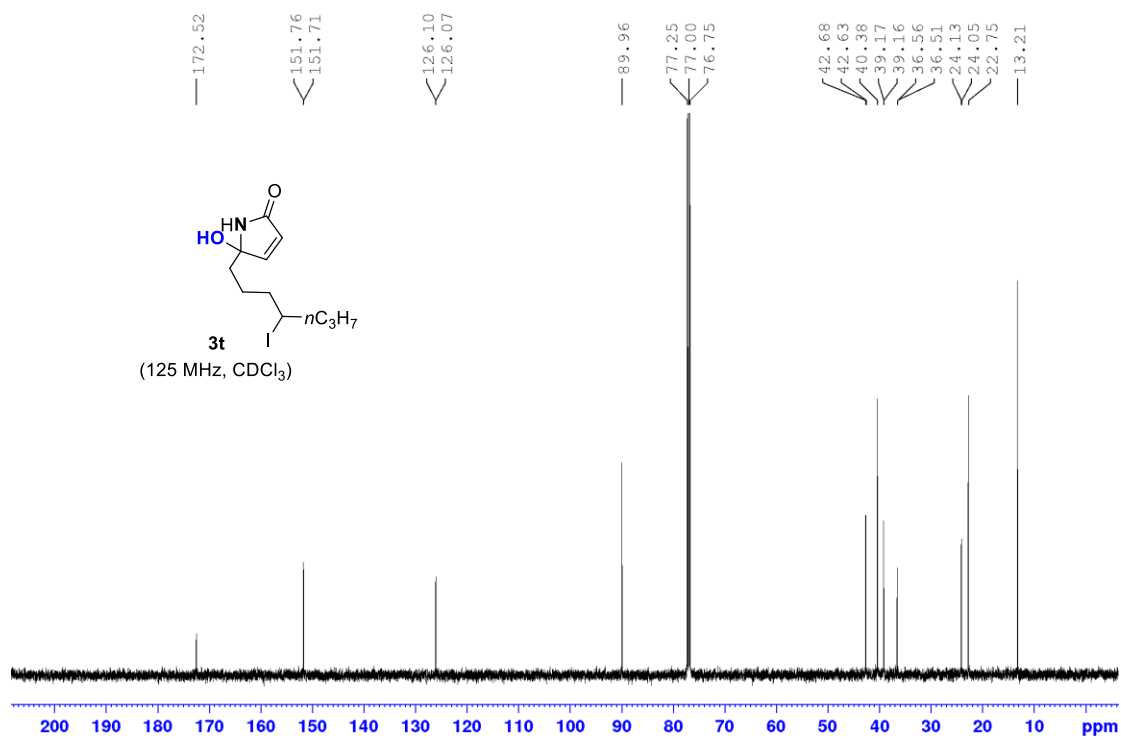
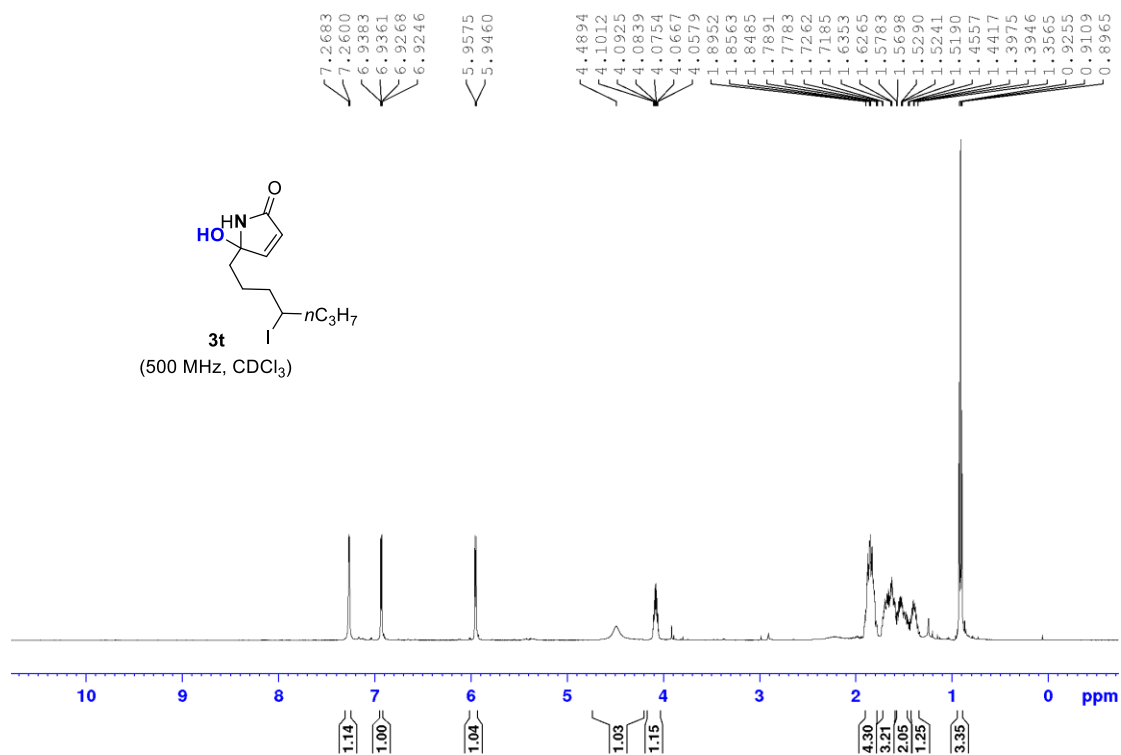


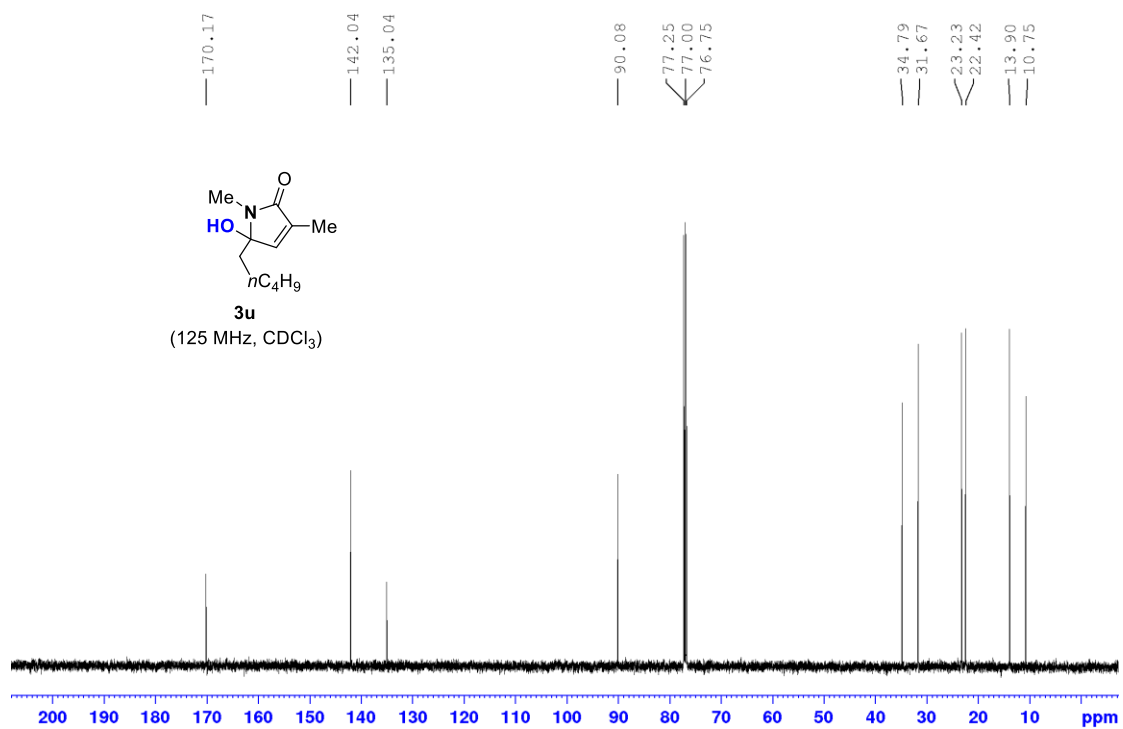
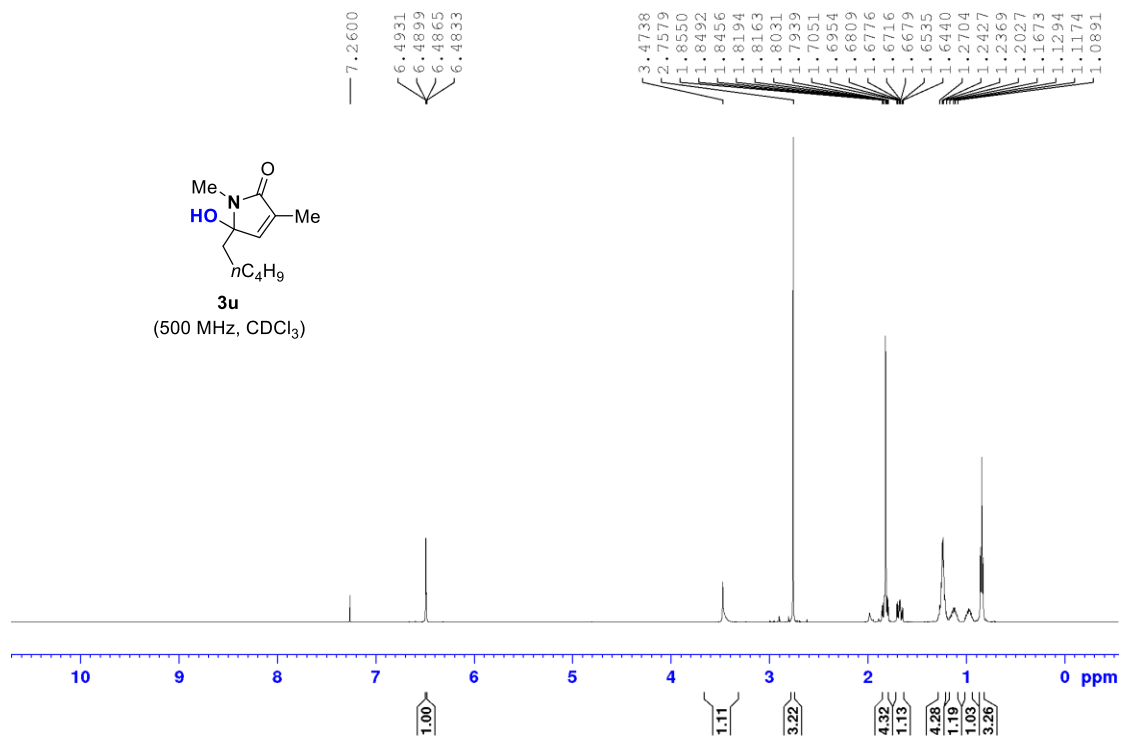


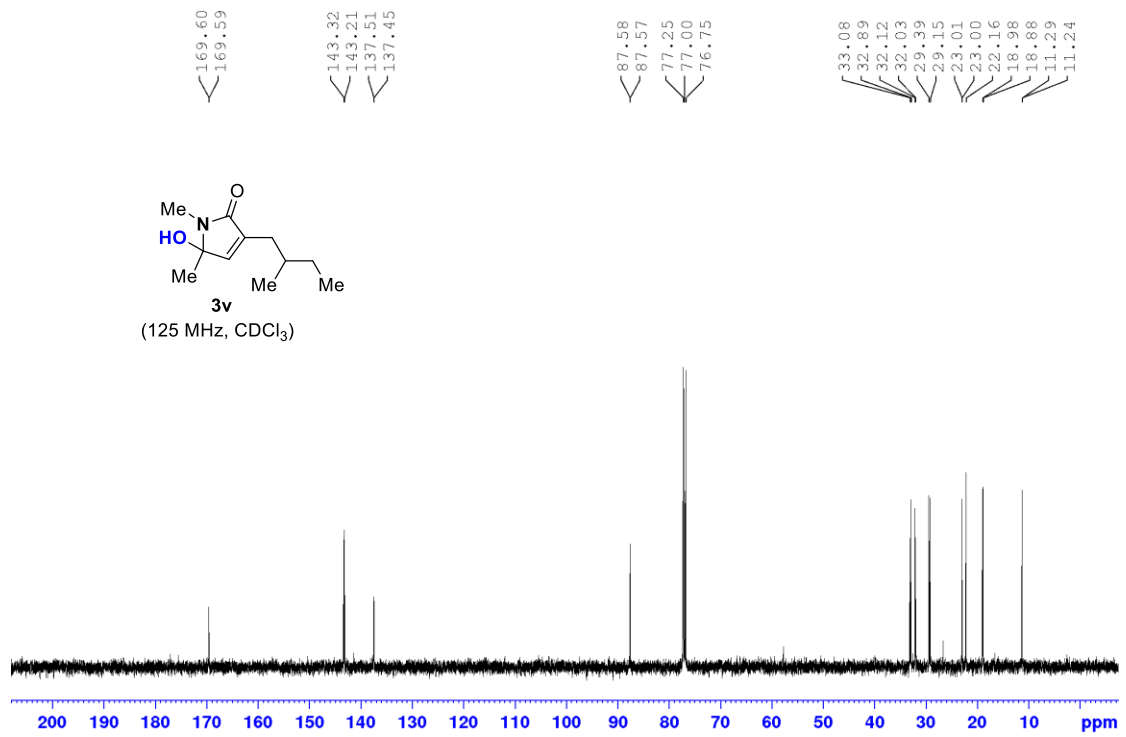
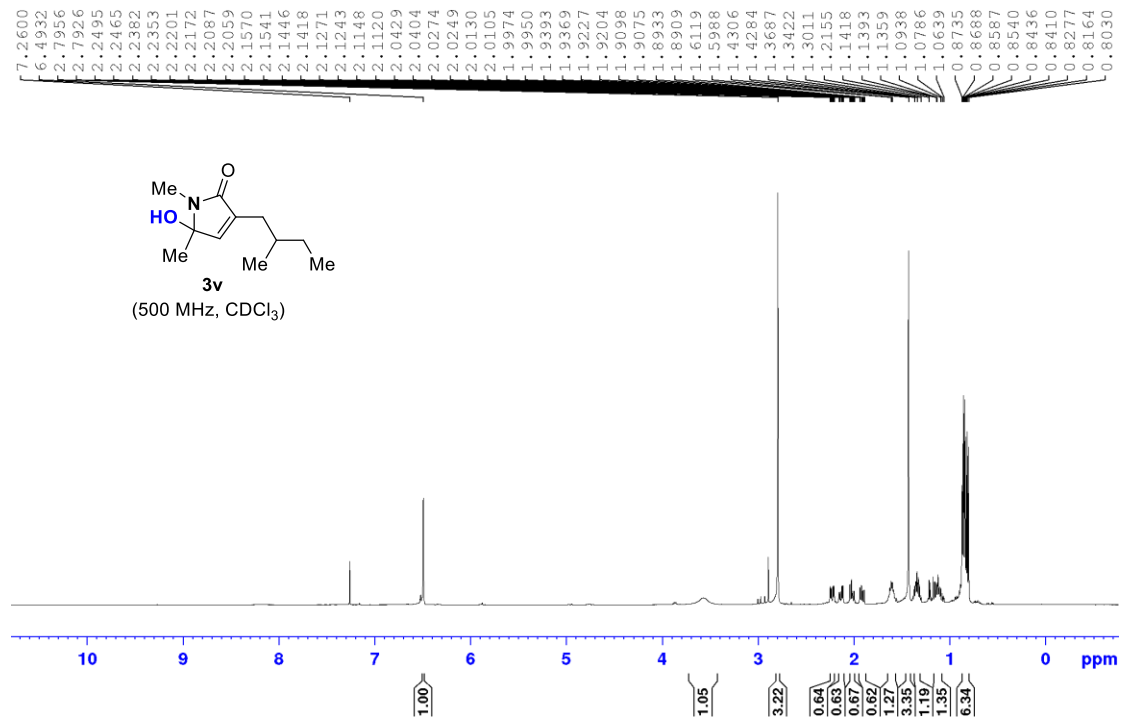


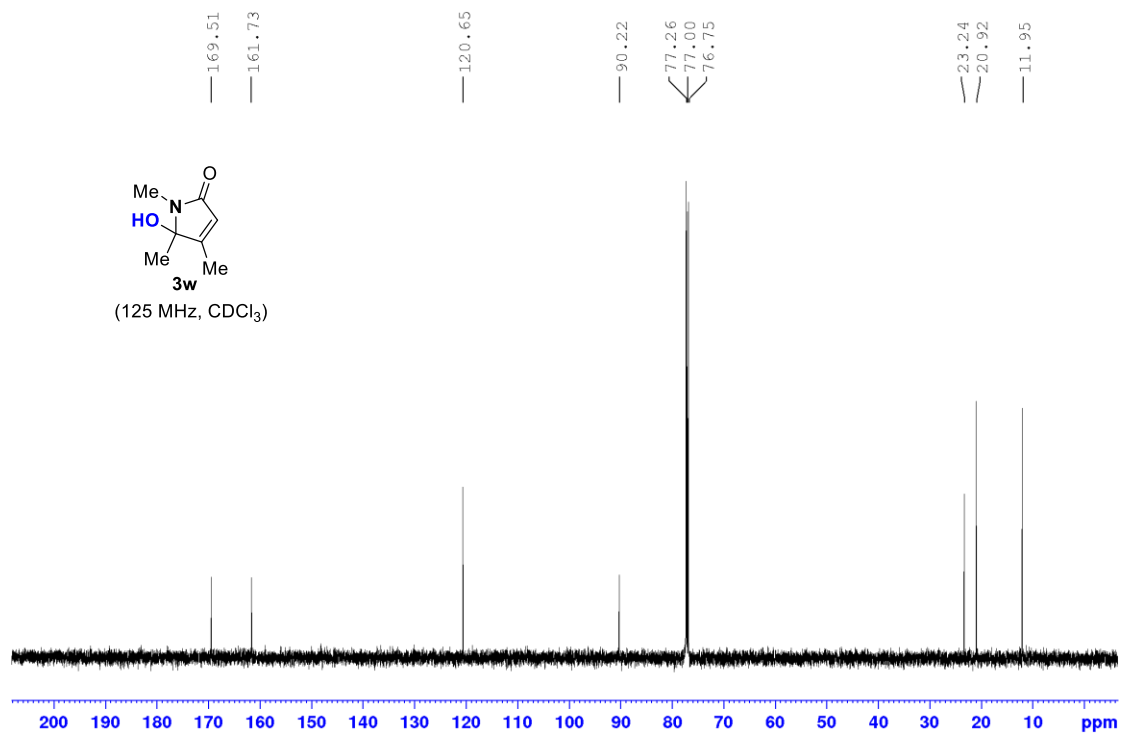
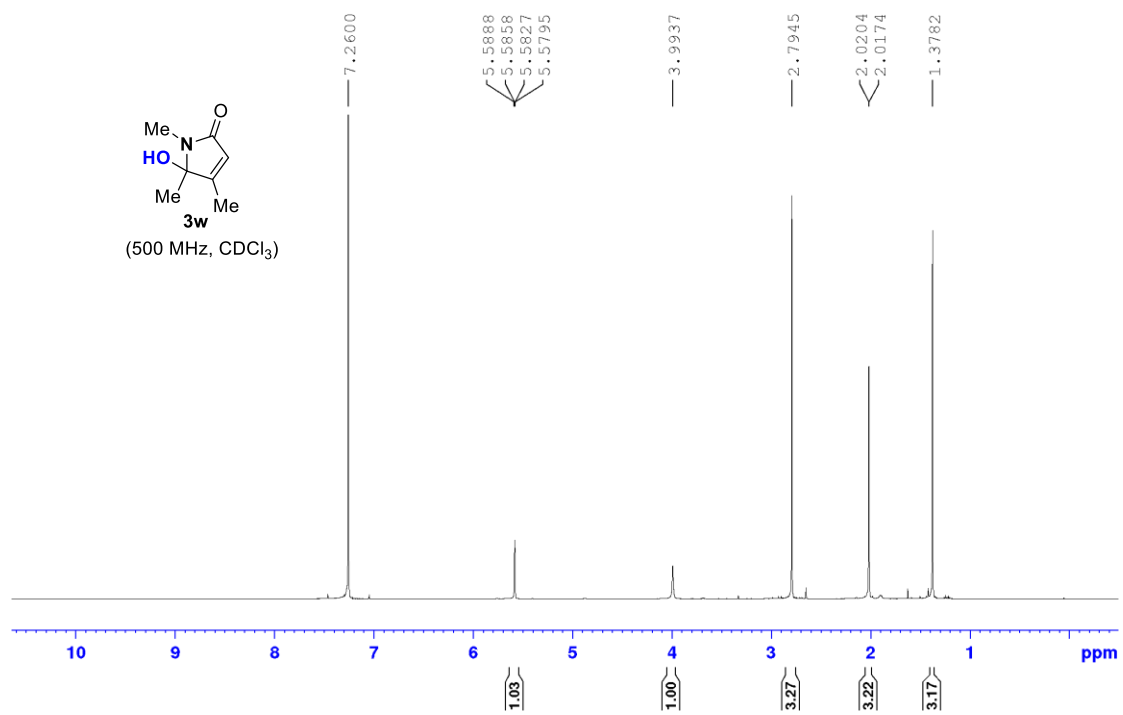


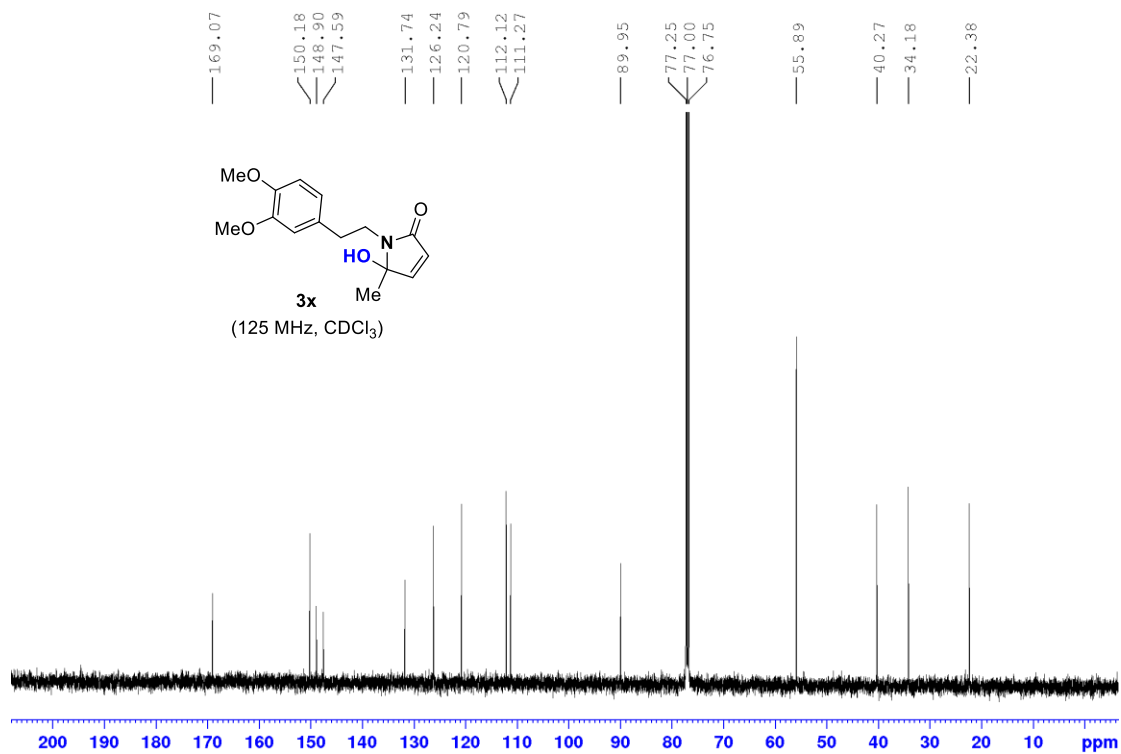
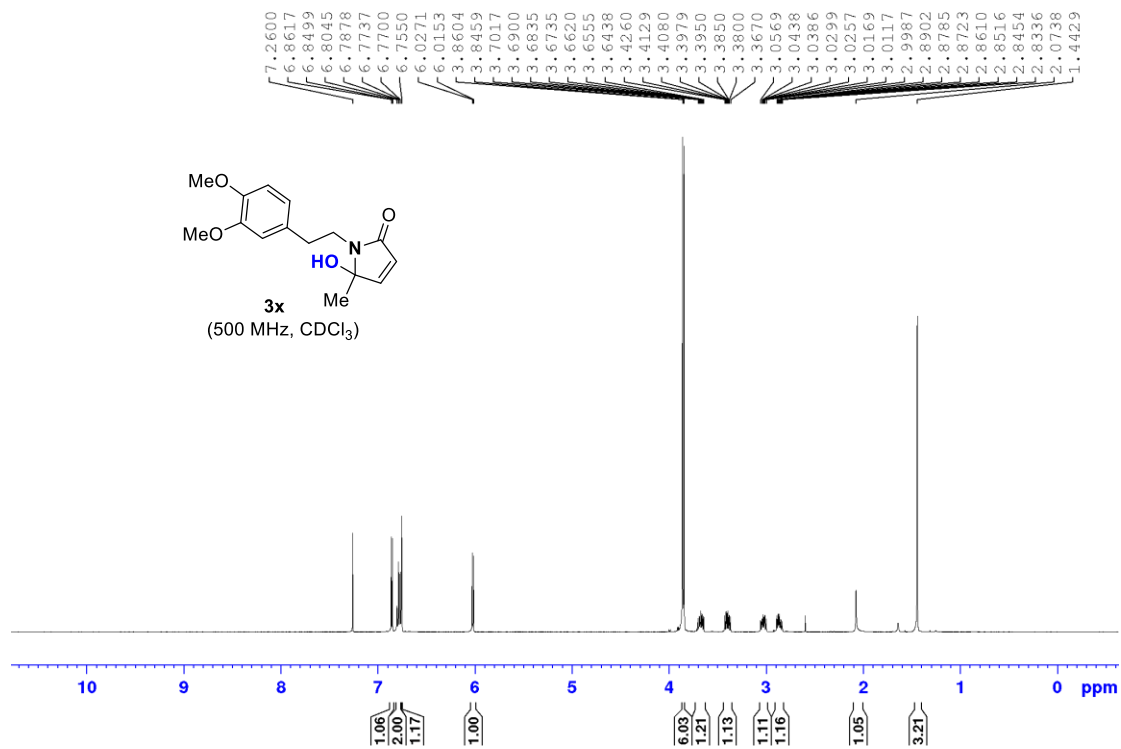


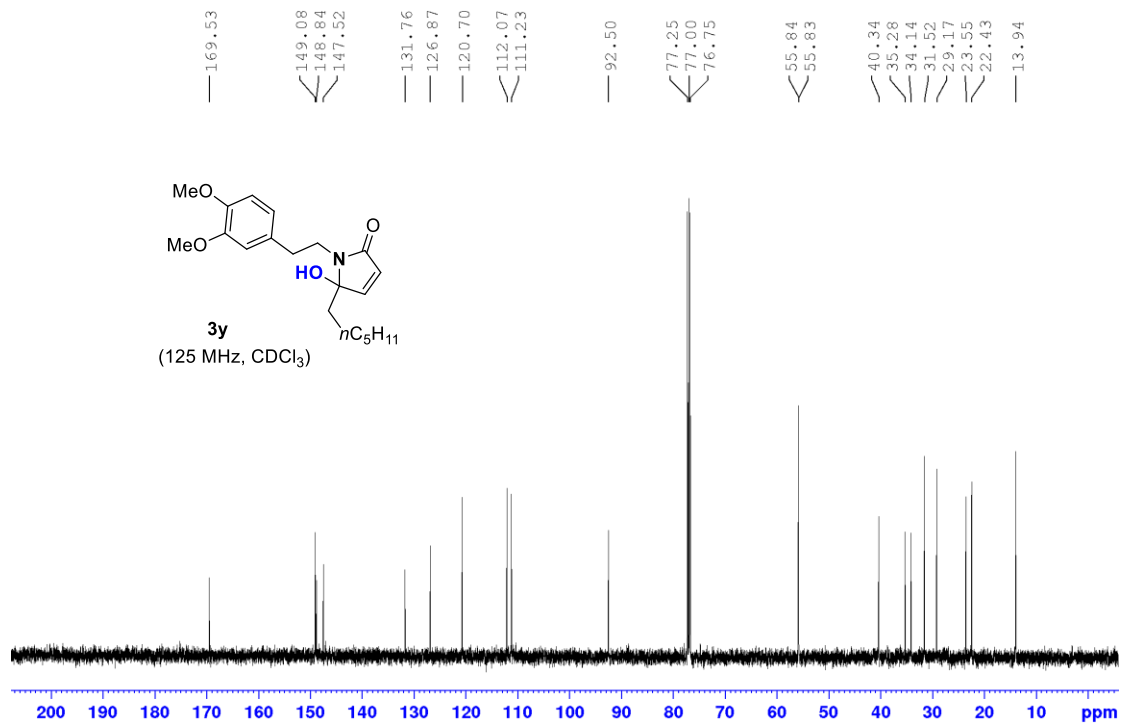
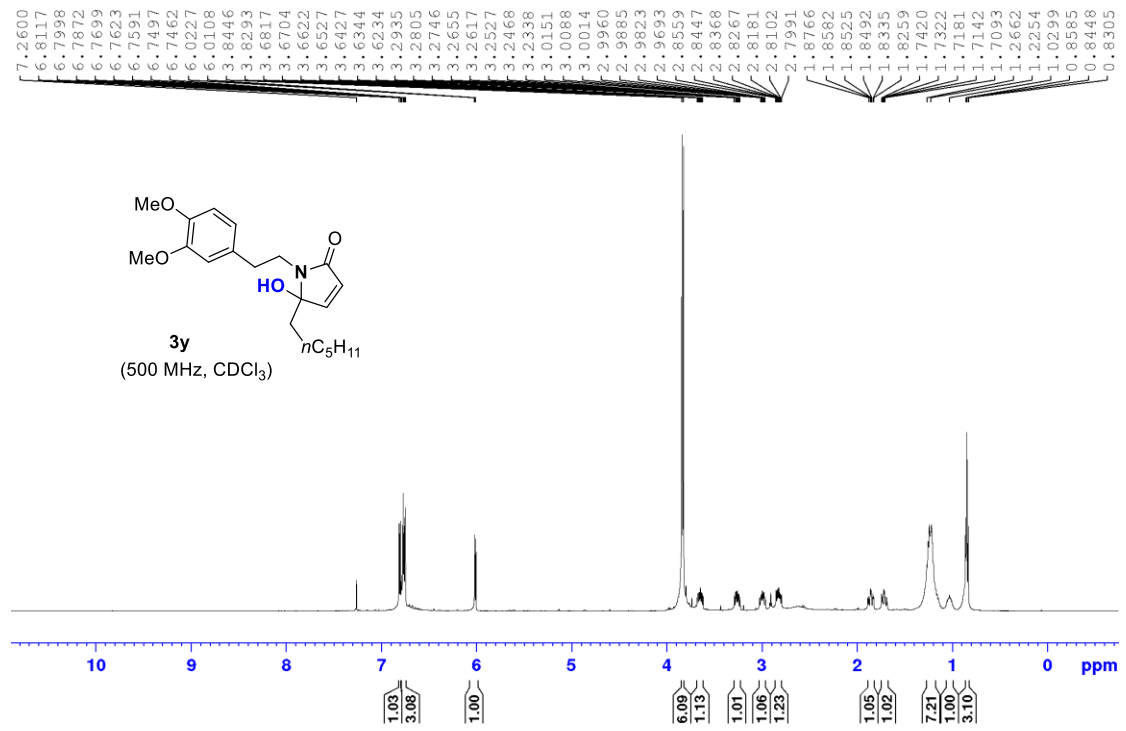


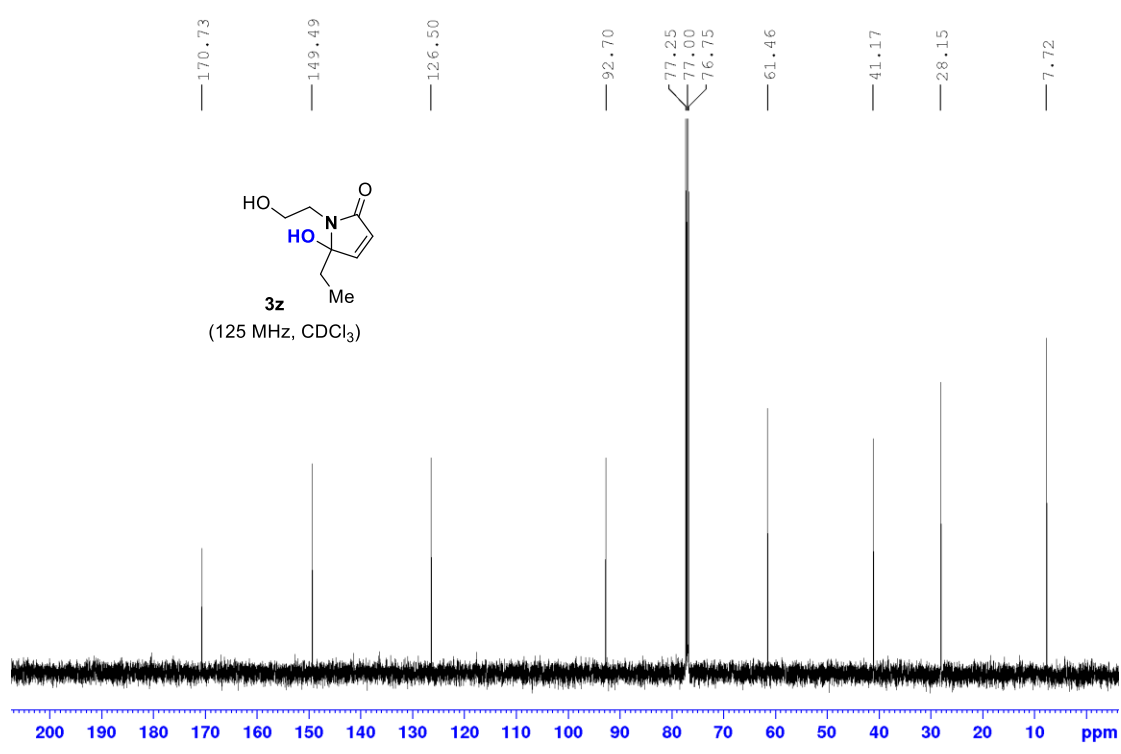
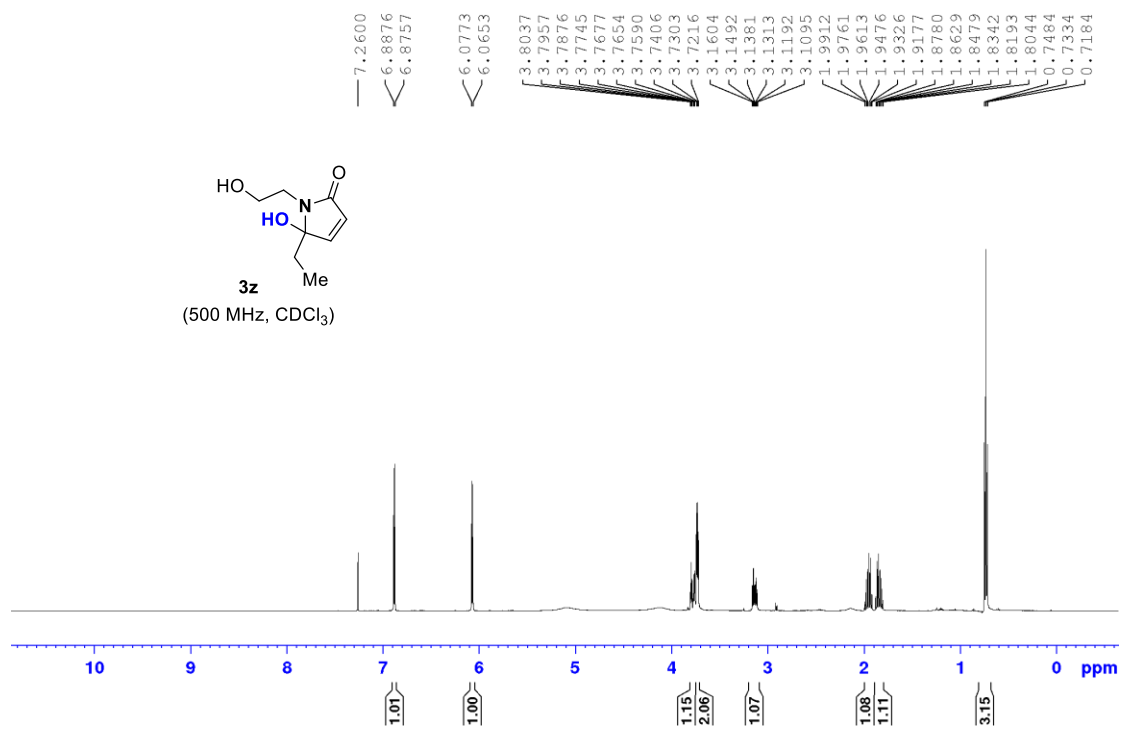


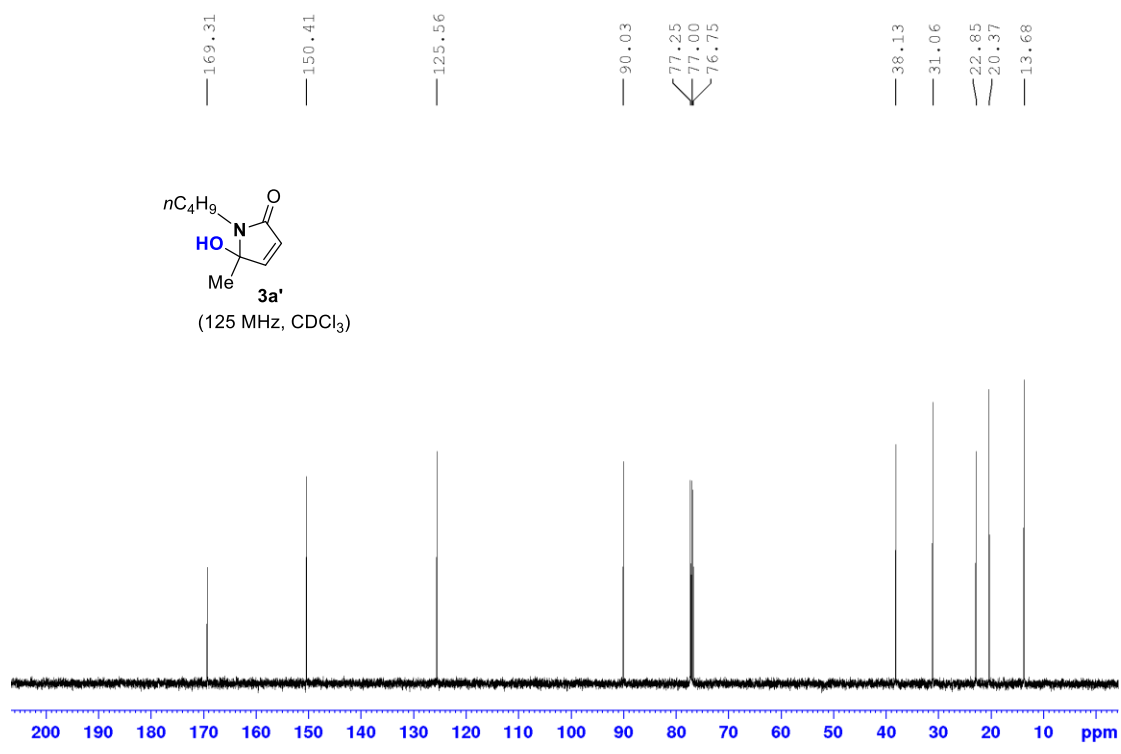
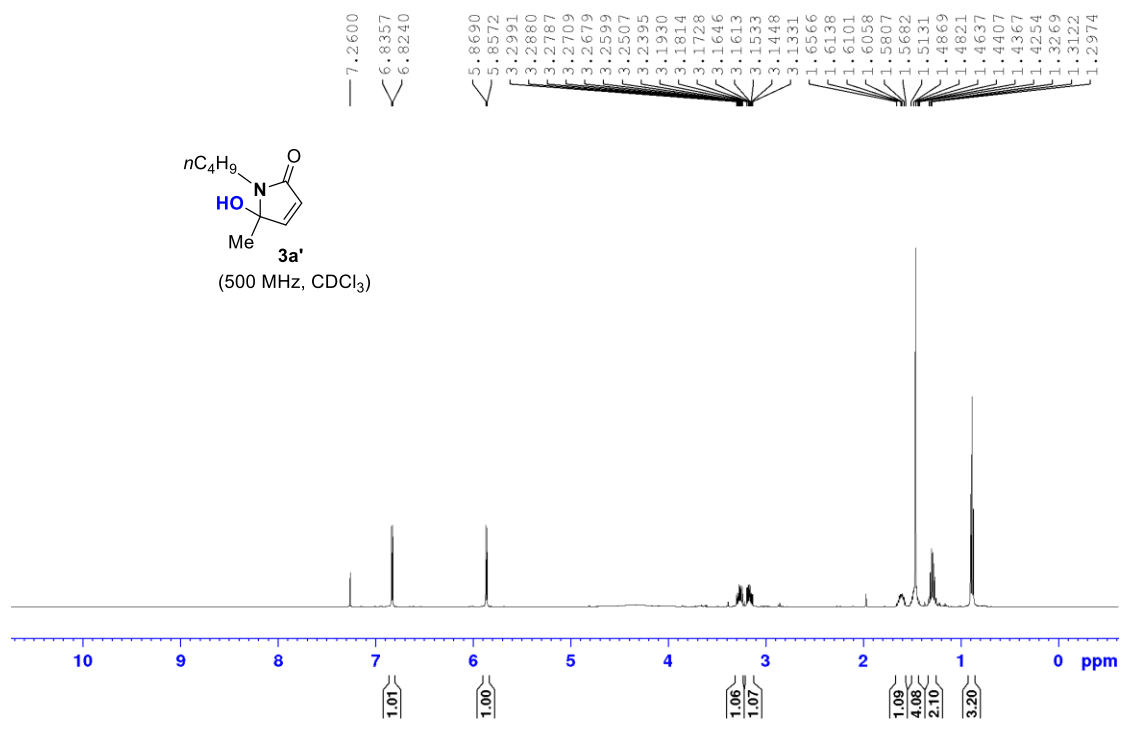


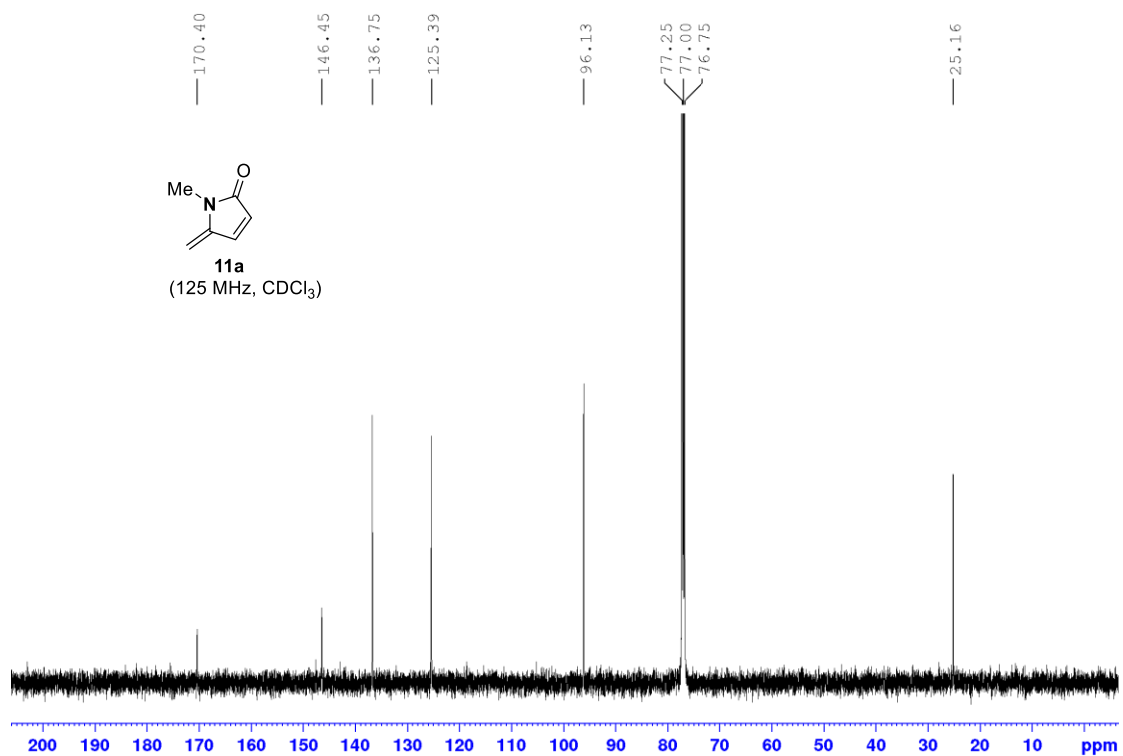
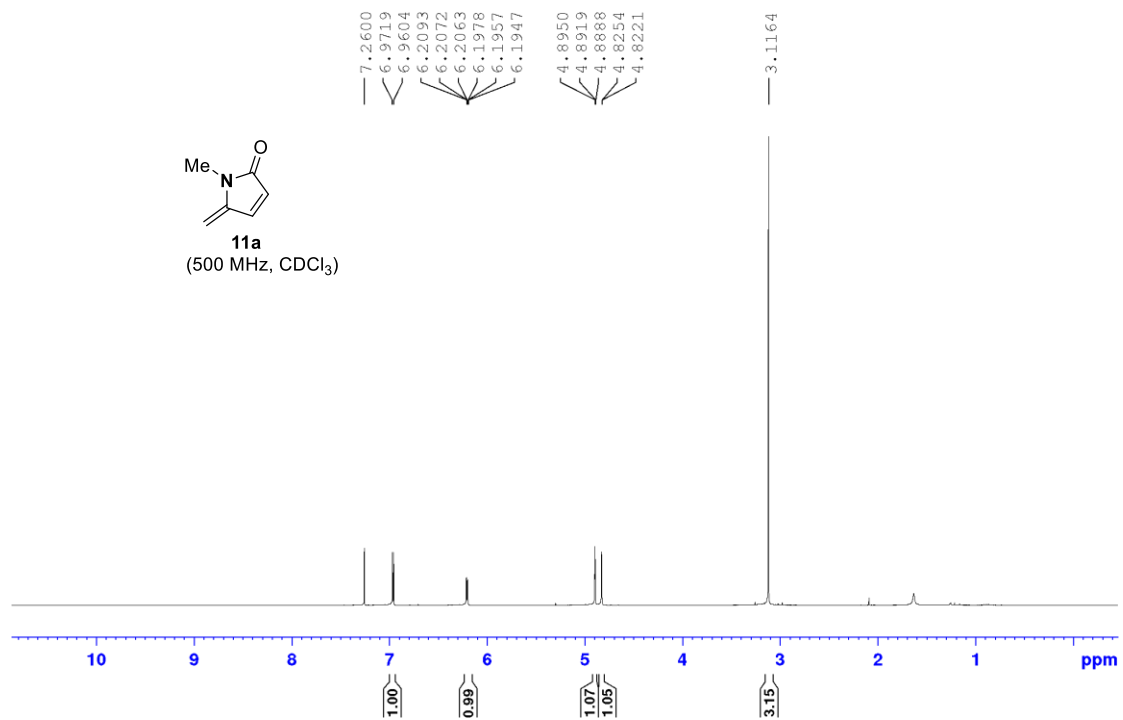


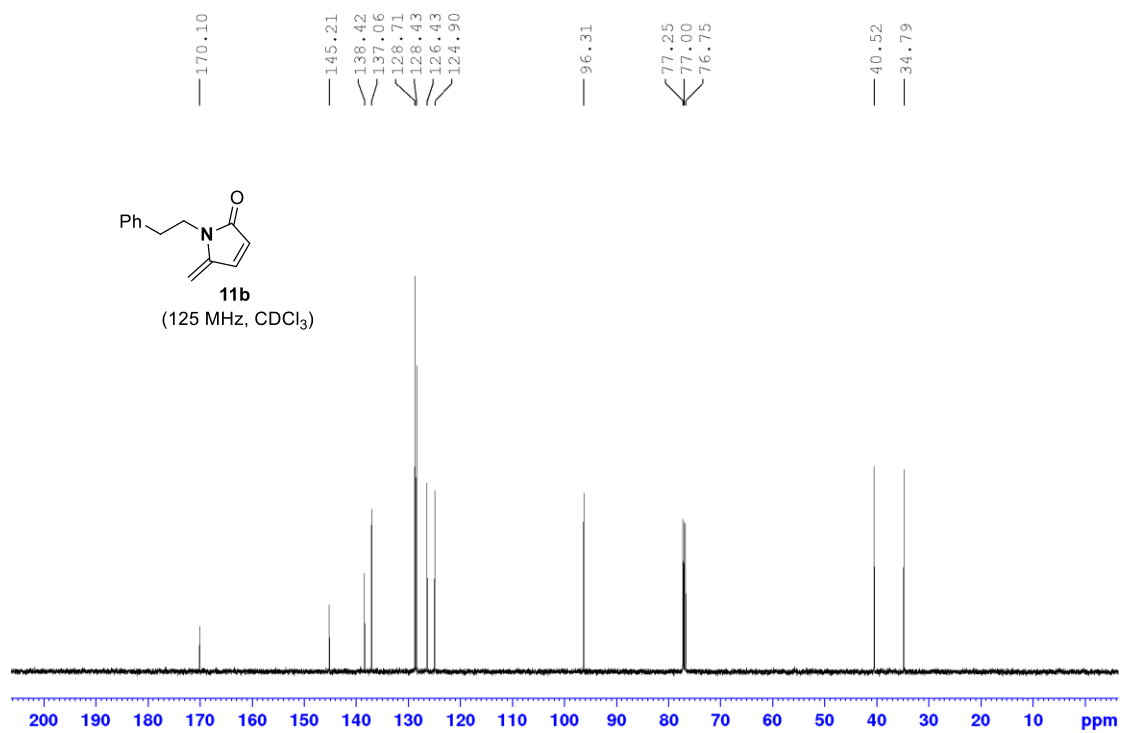
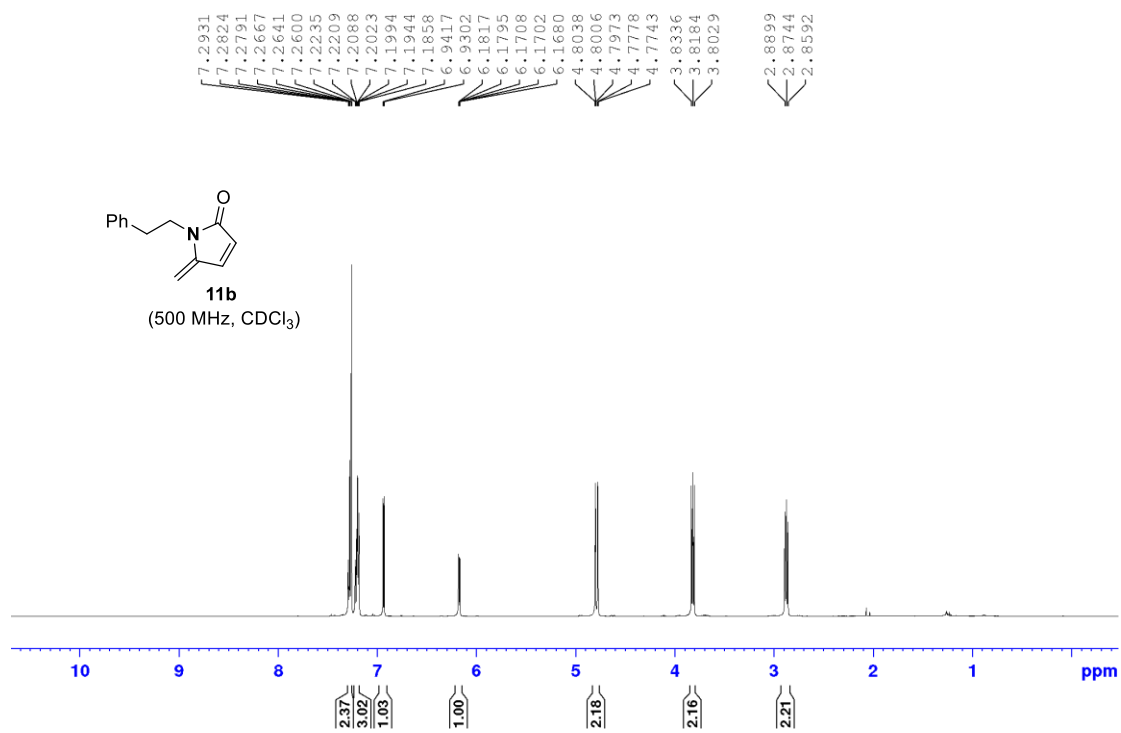


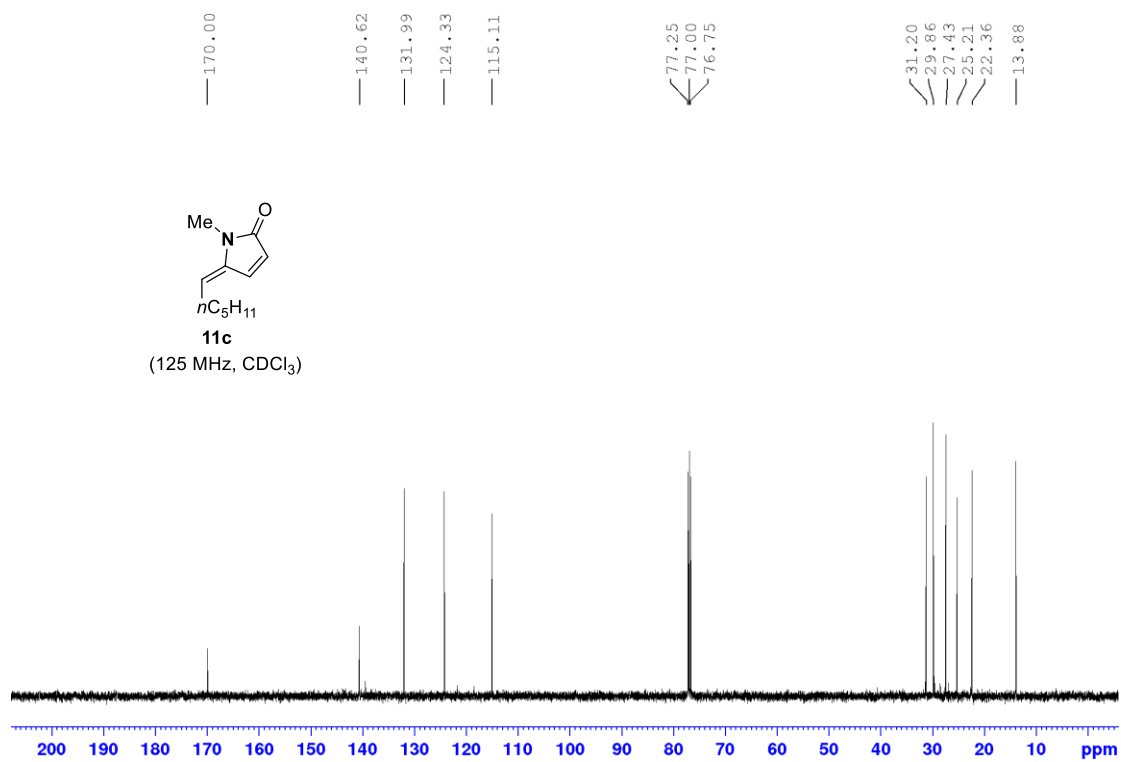
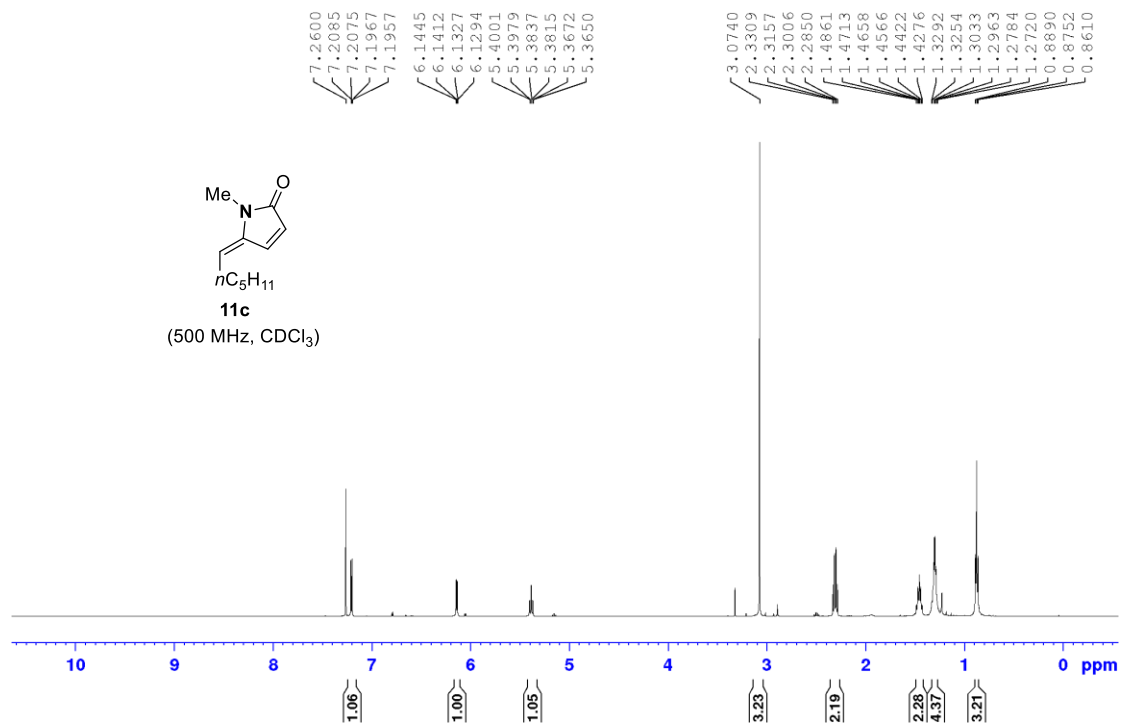


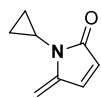




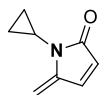
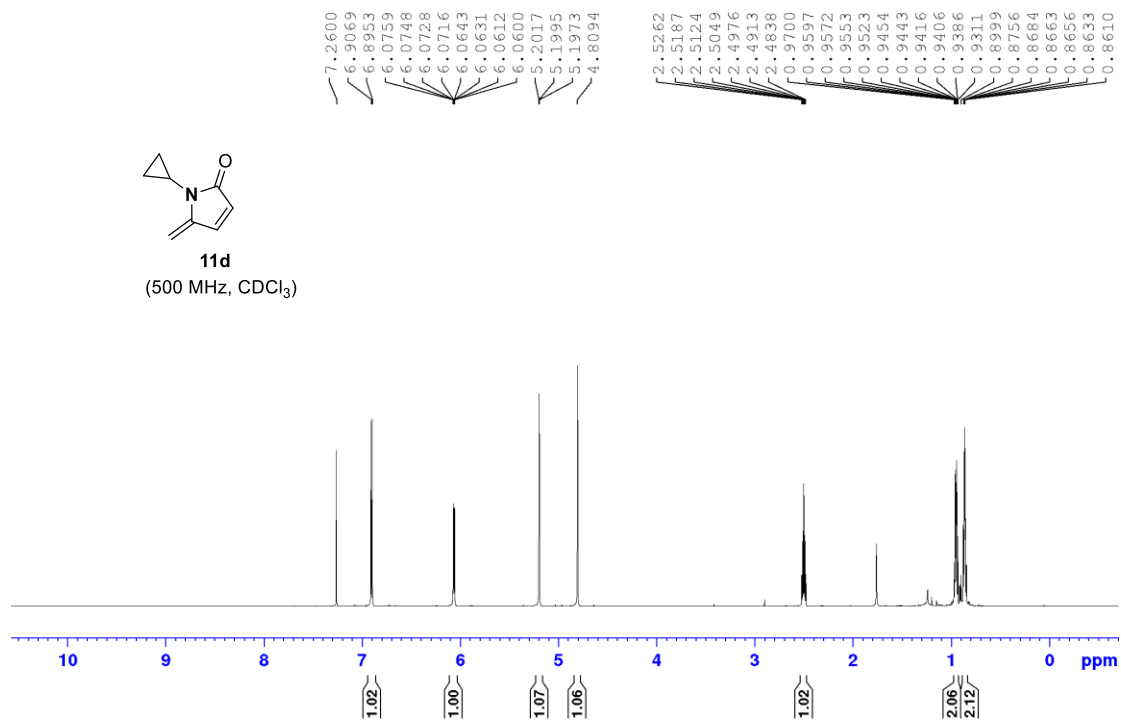




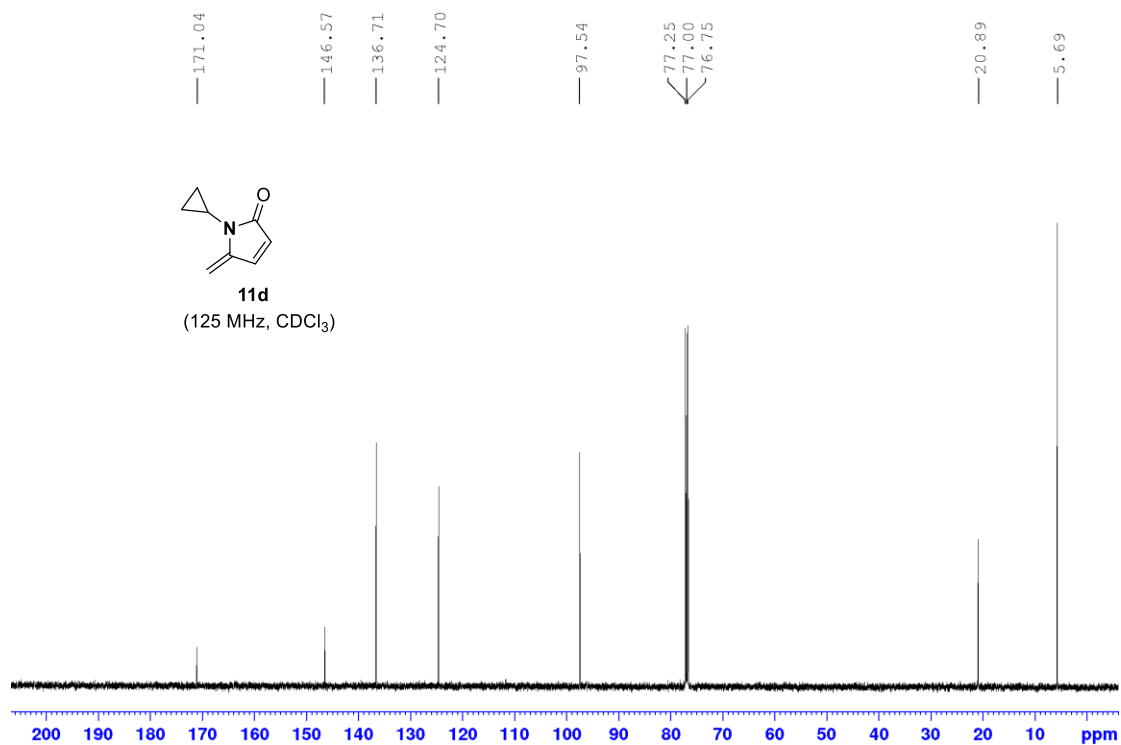


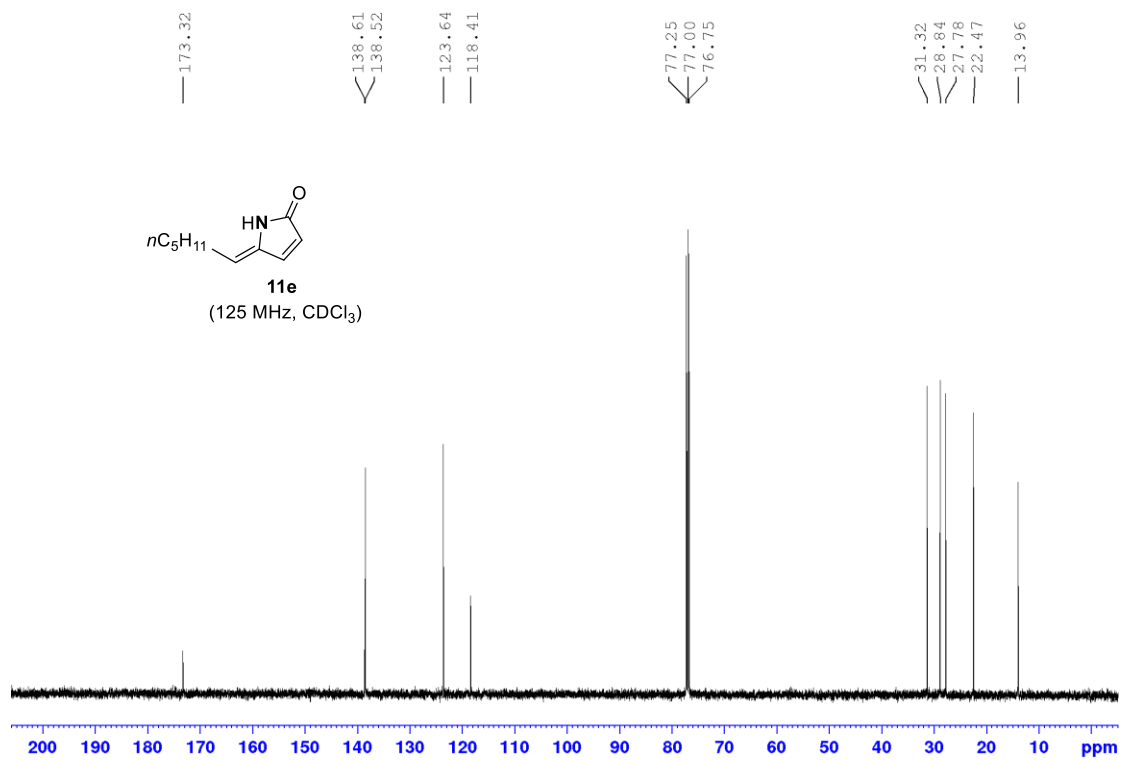
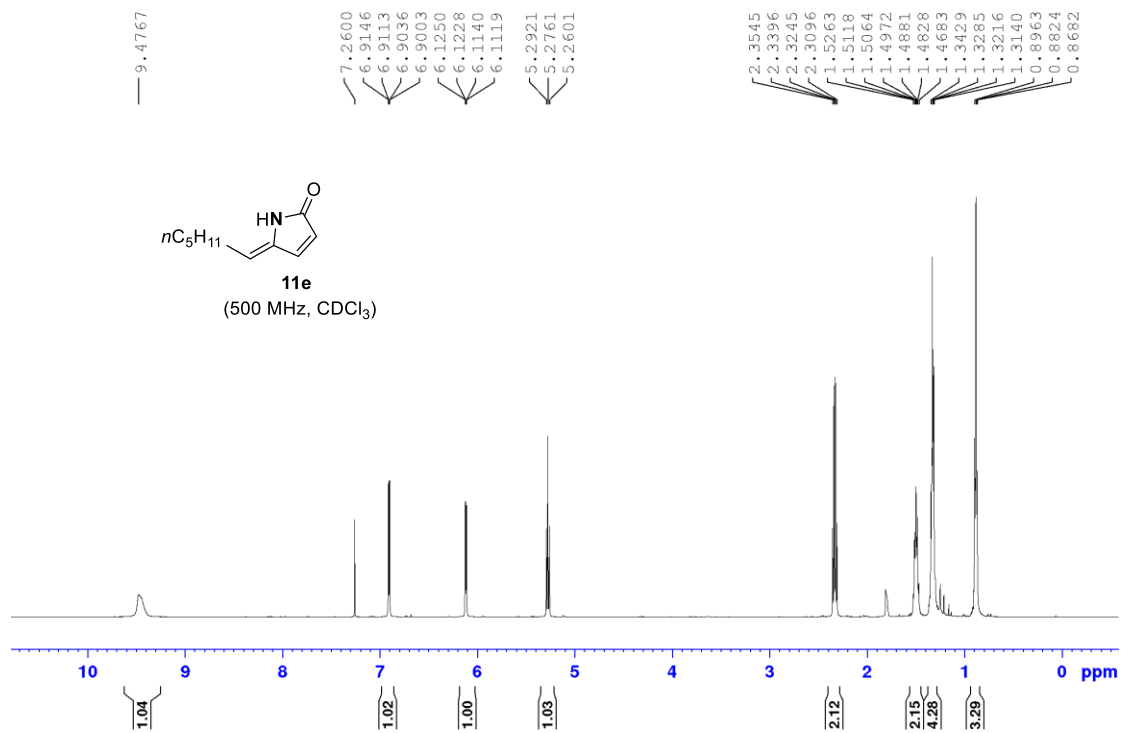


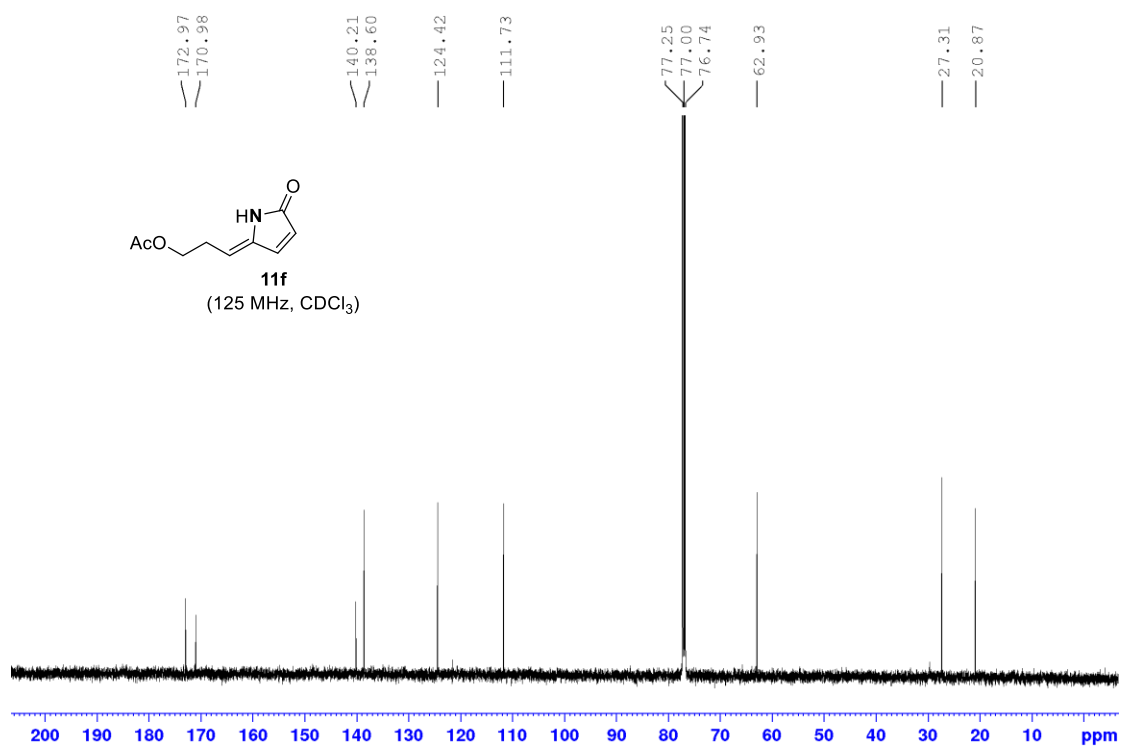
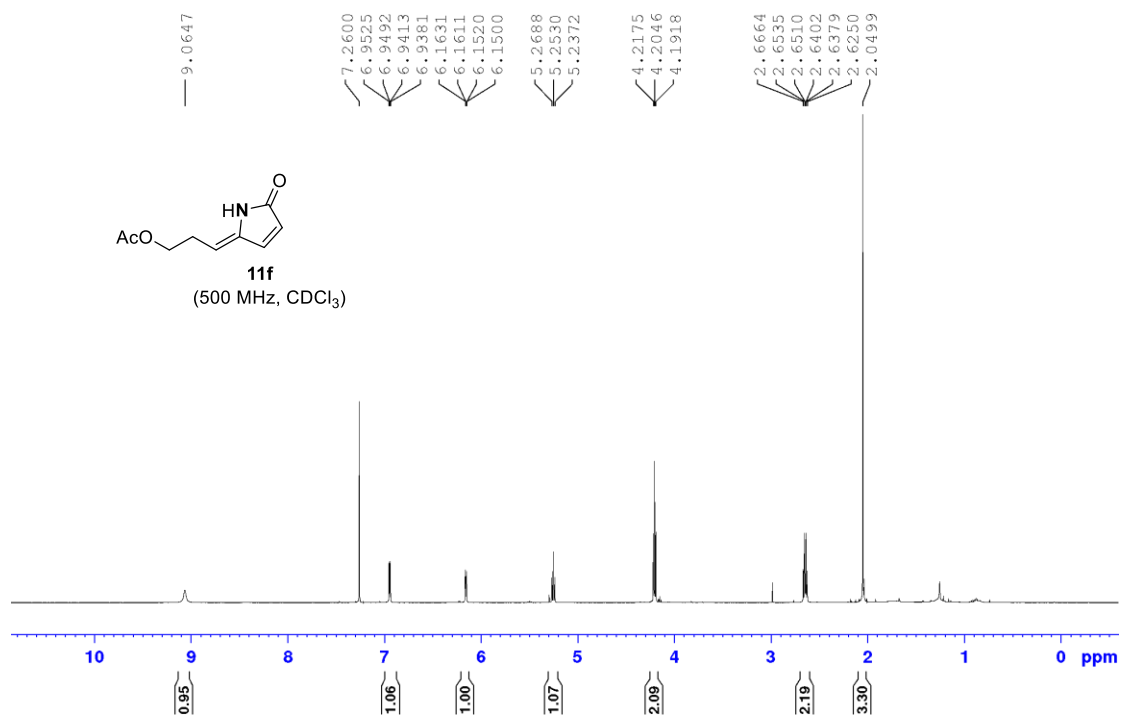
11d
(500 MHz, CDCl₃)

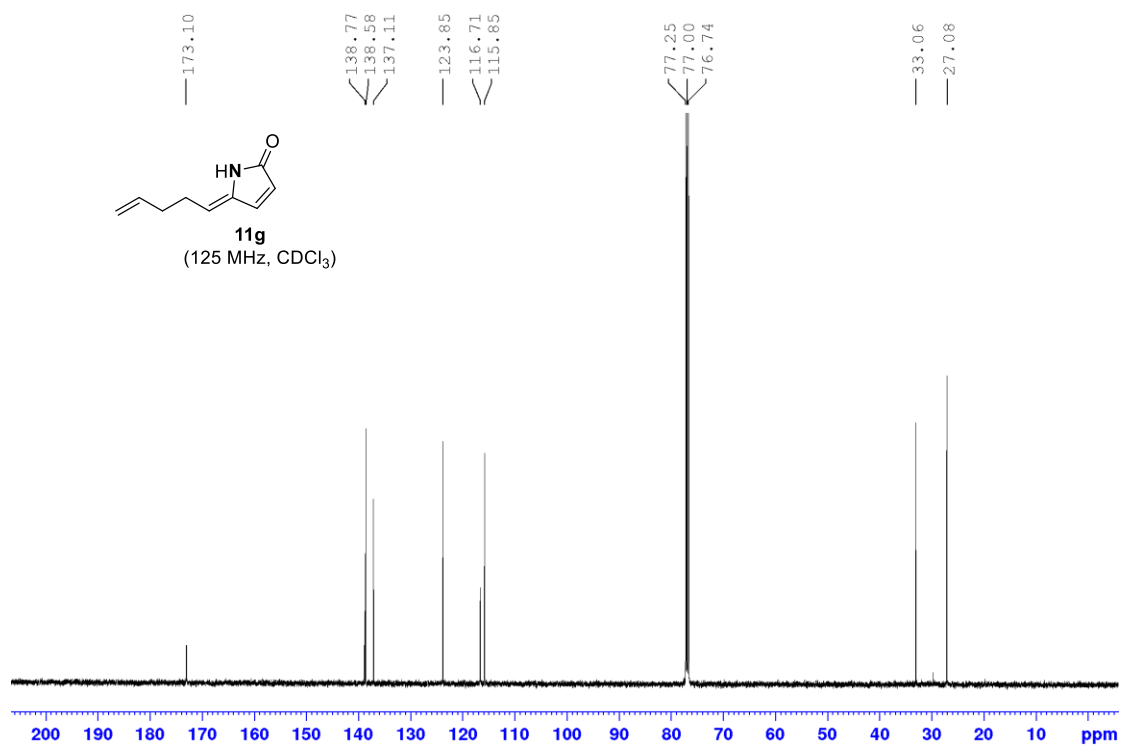
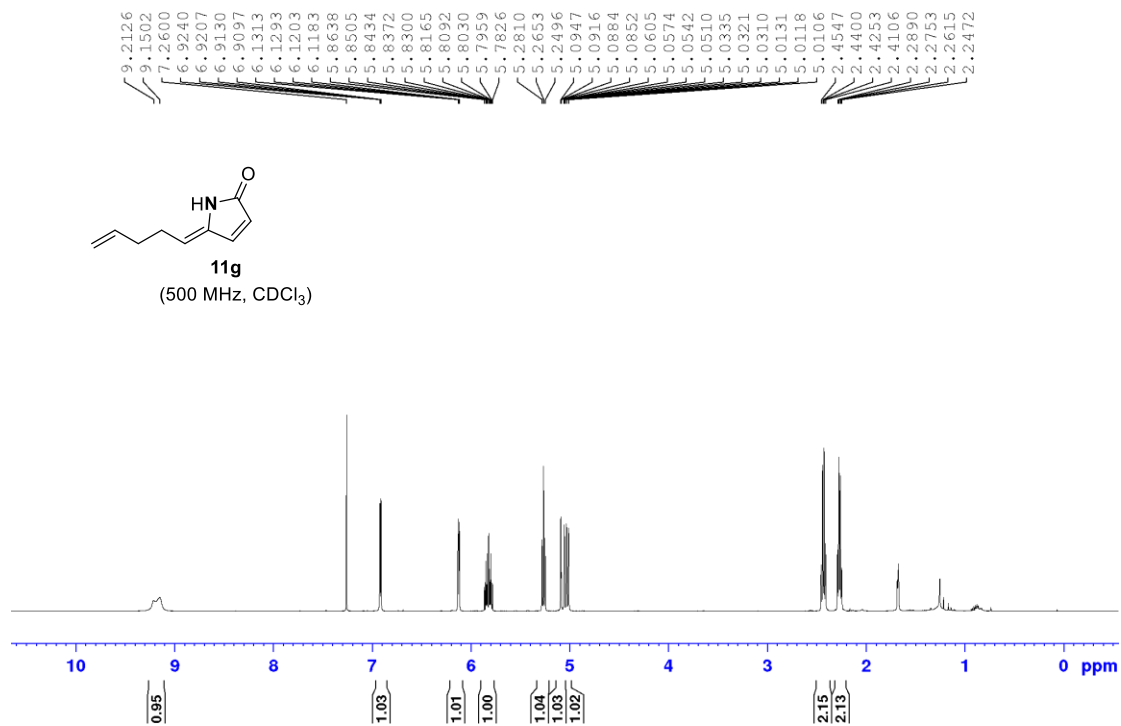


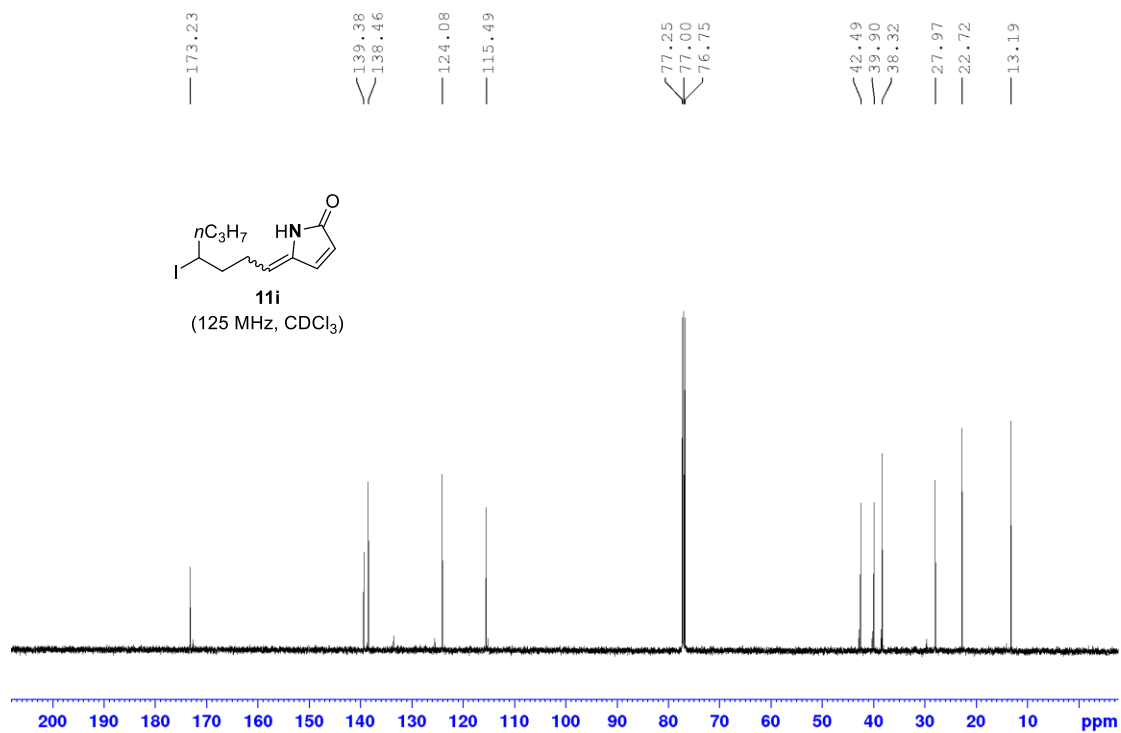
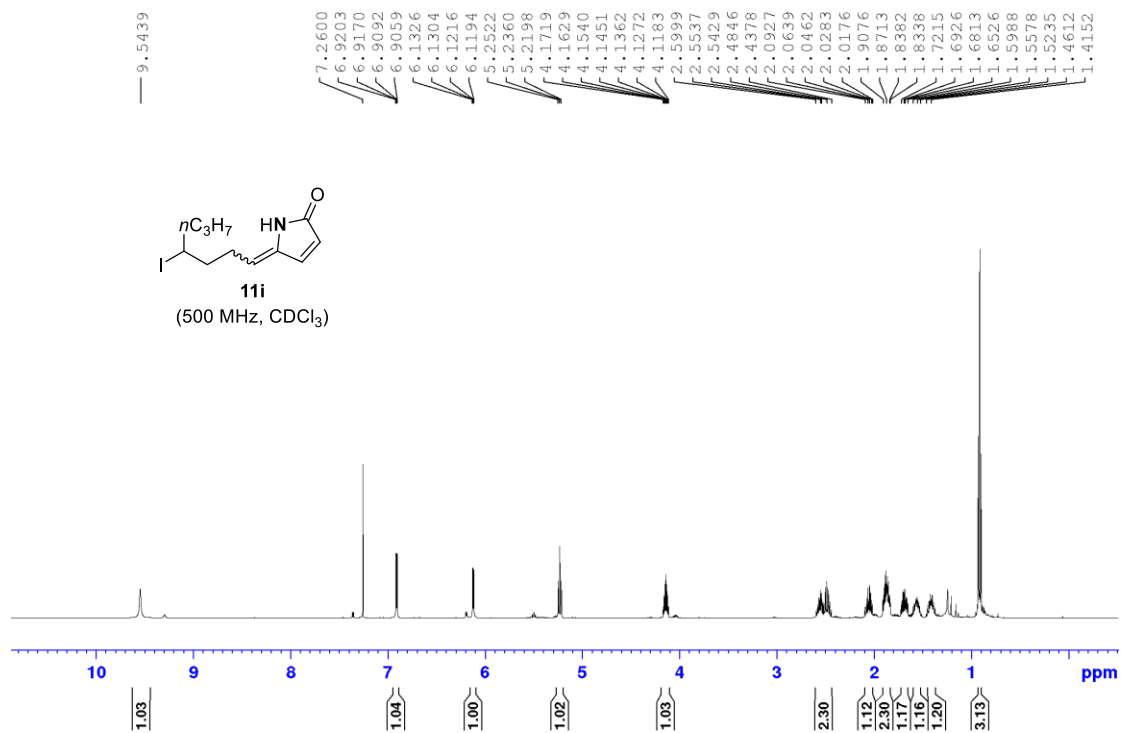
11d
(125 MHz, CDCl₃)

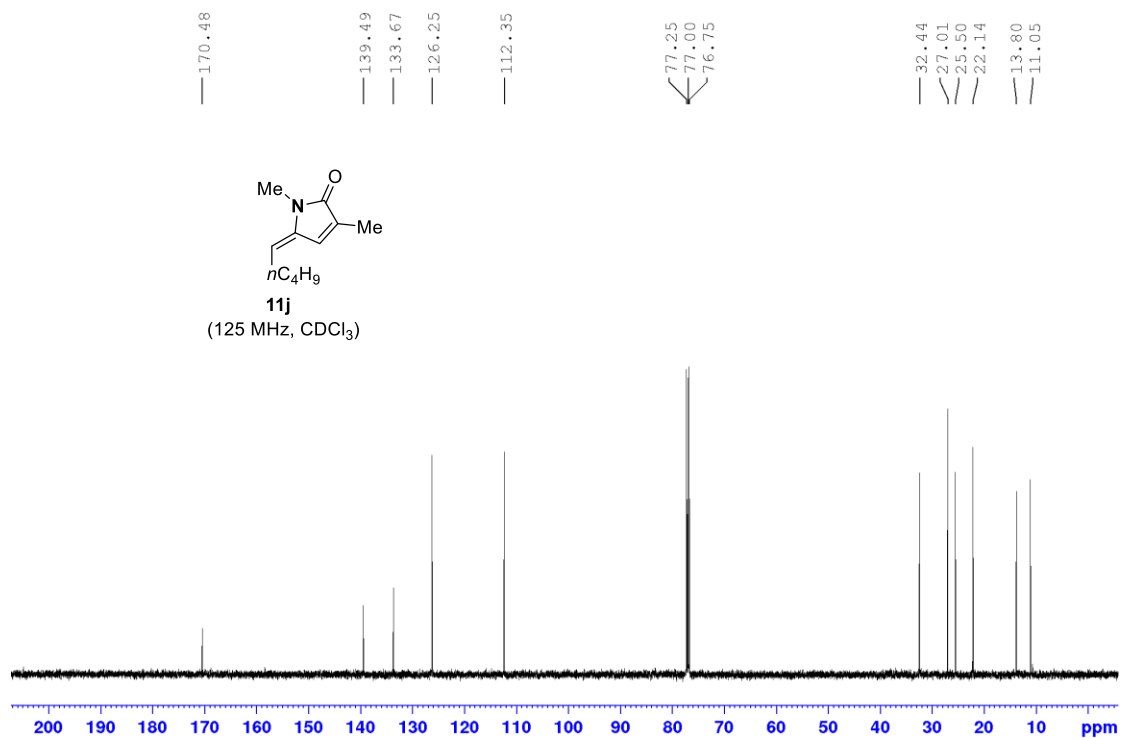
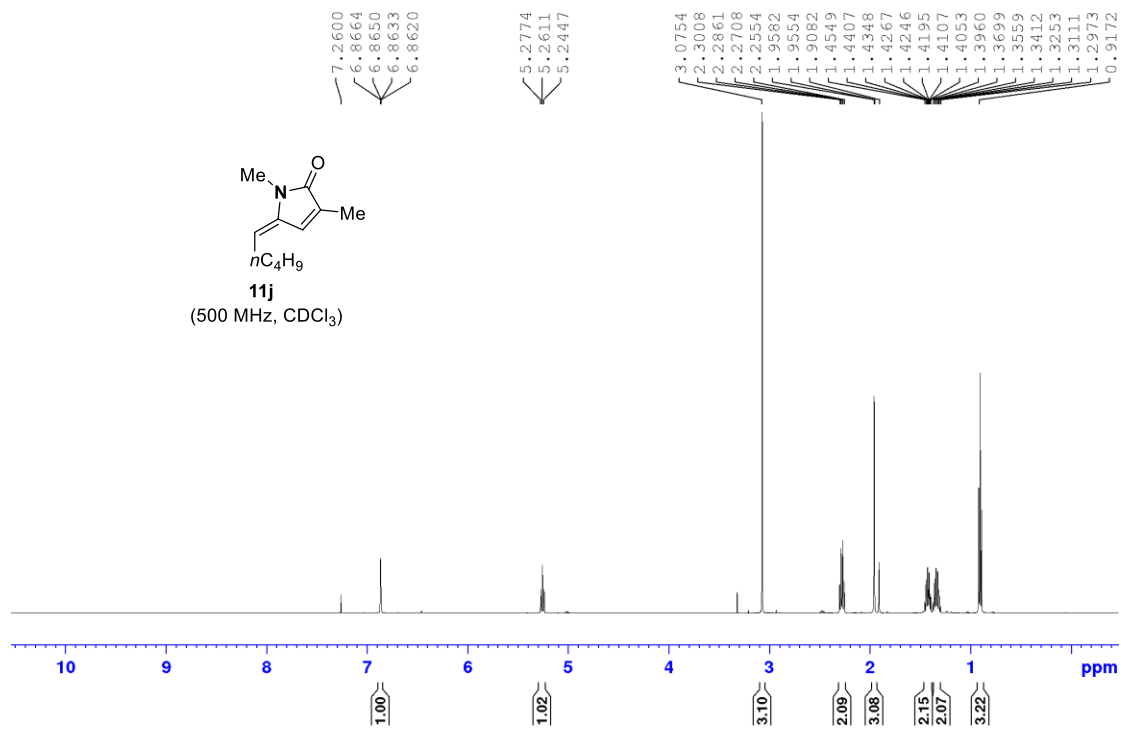


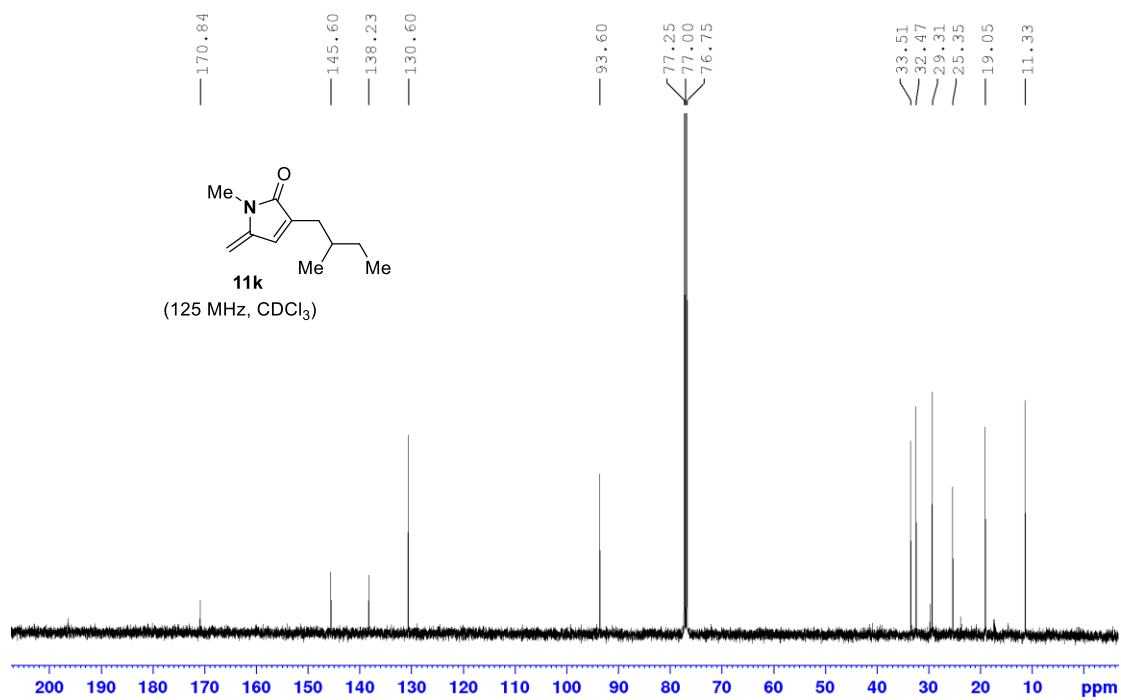
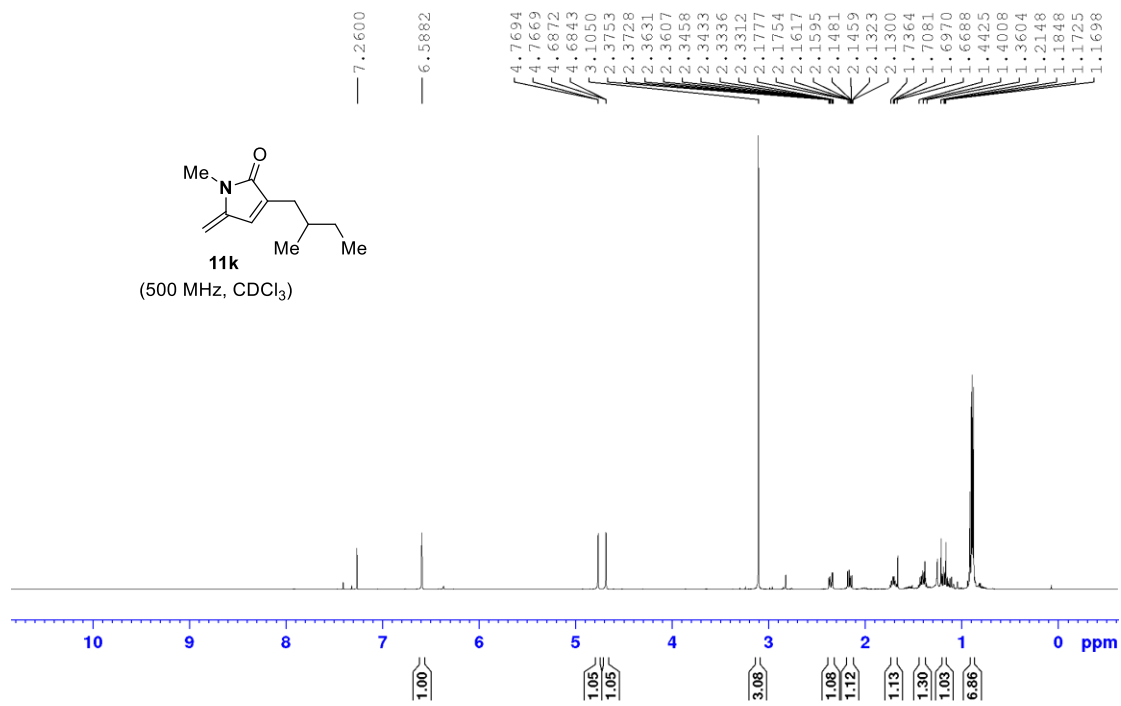


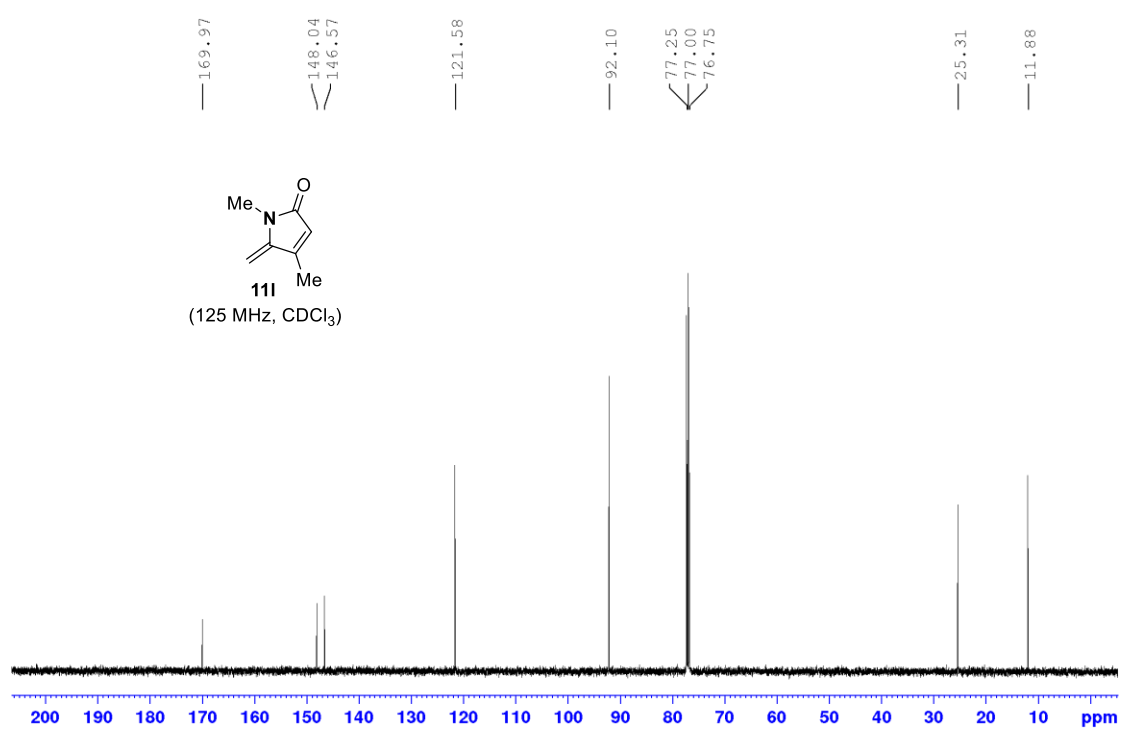
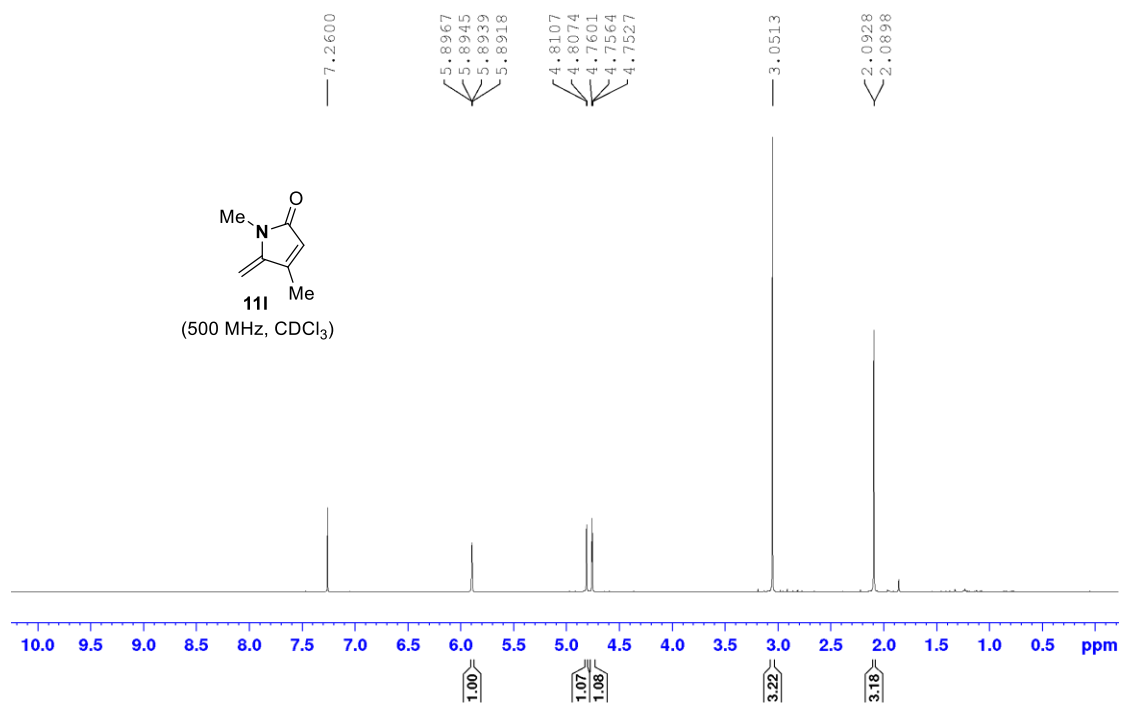


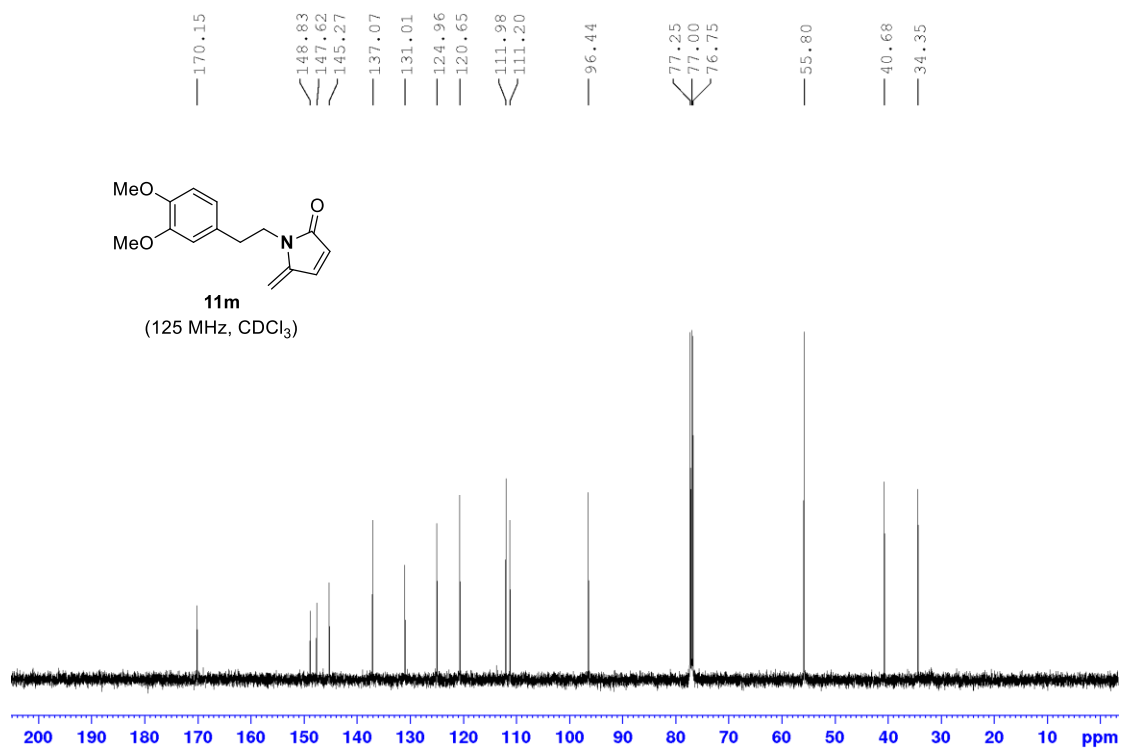
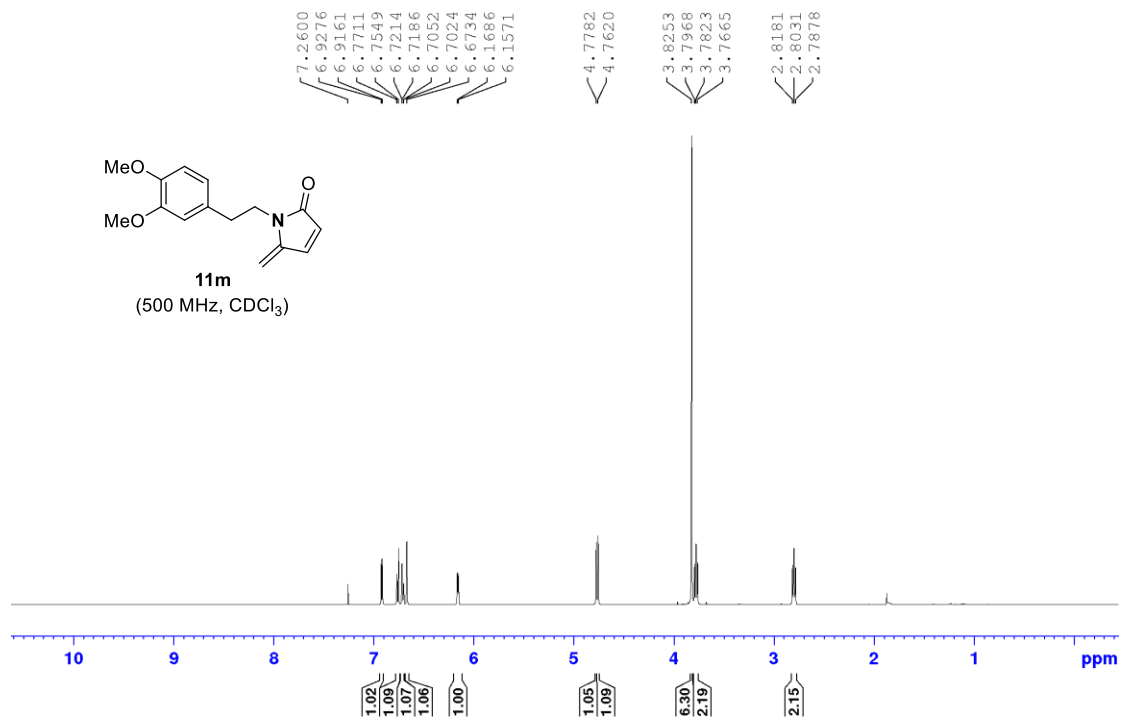


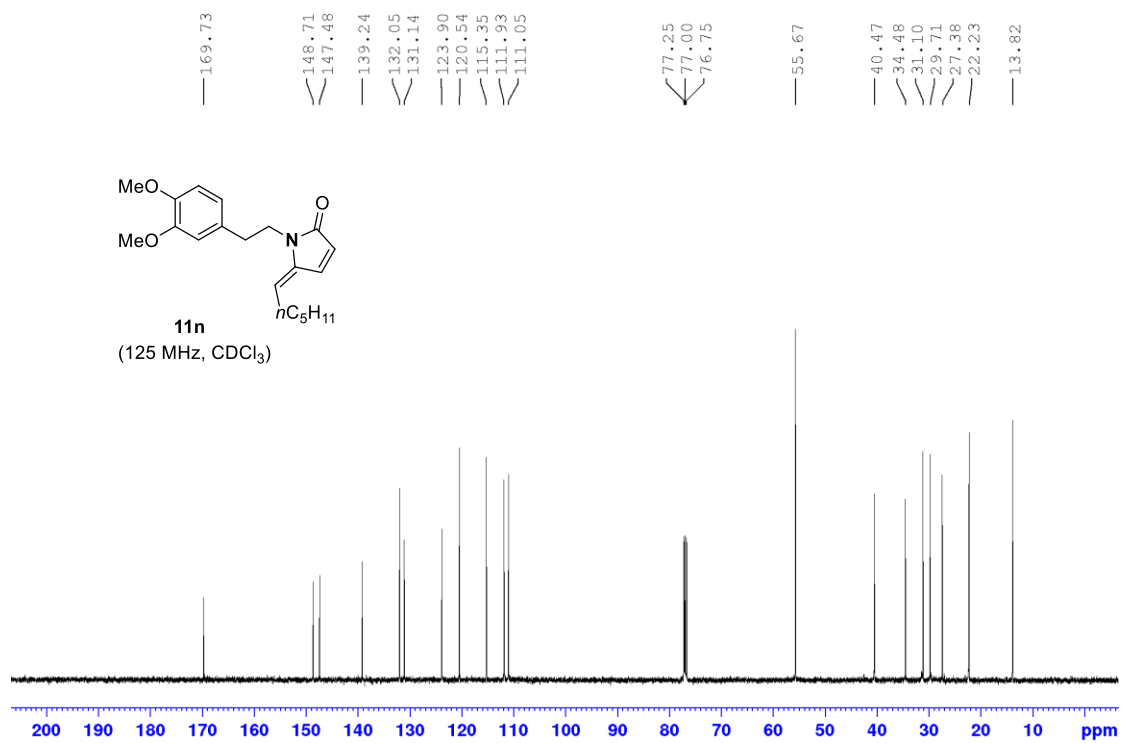
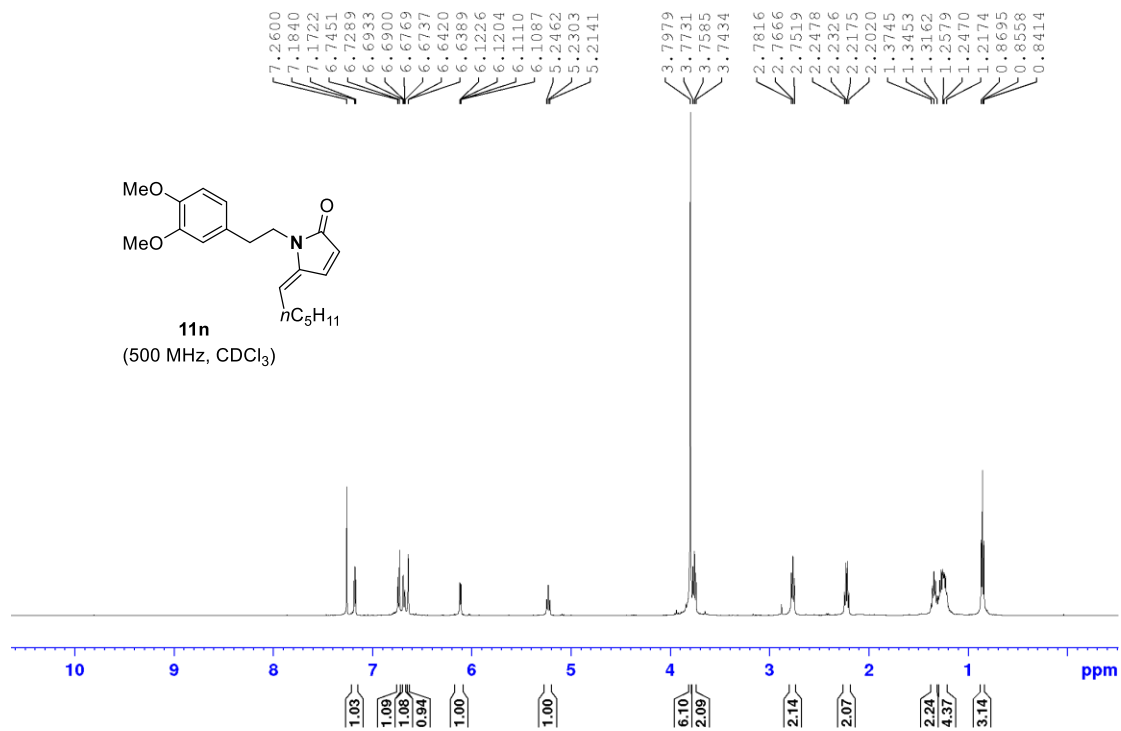


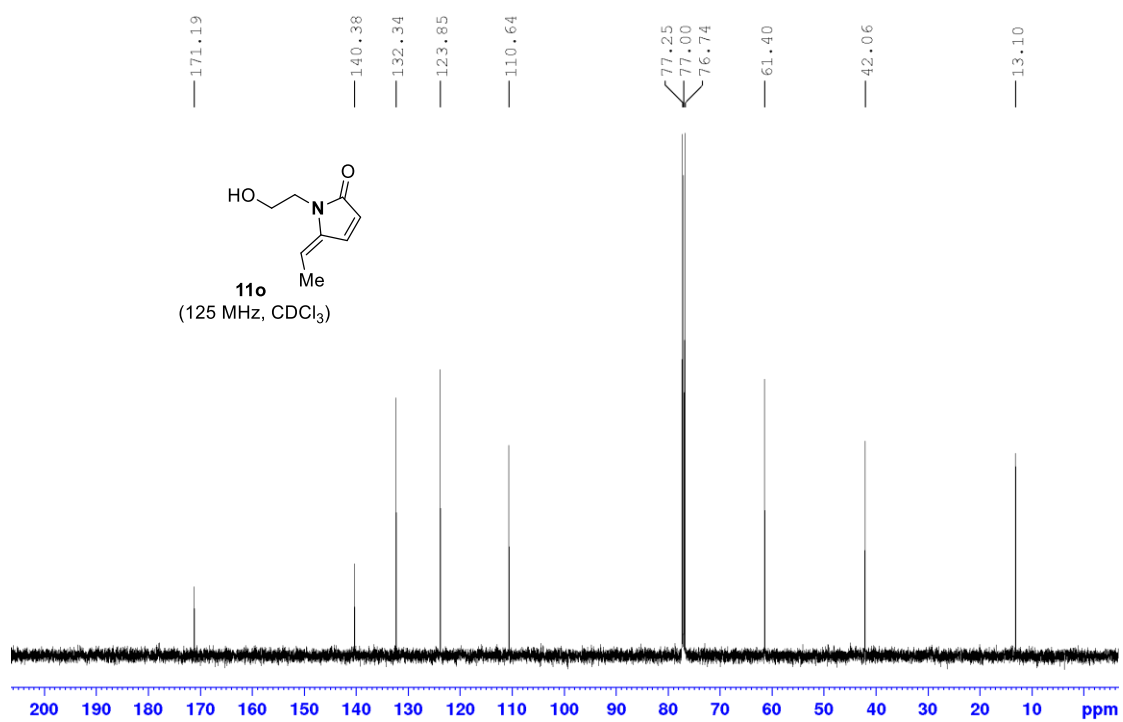
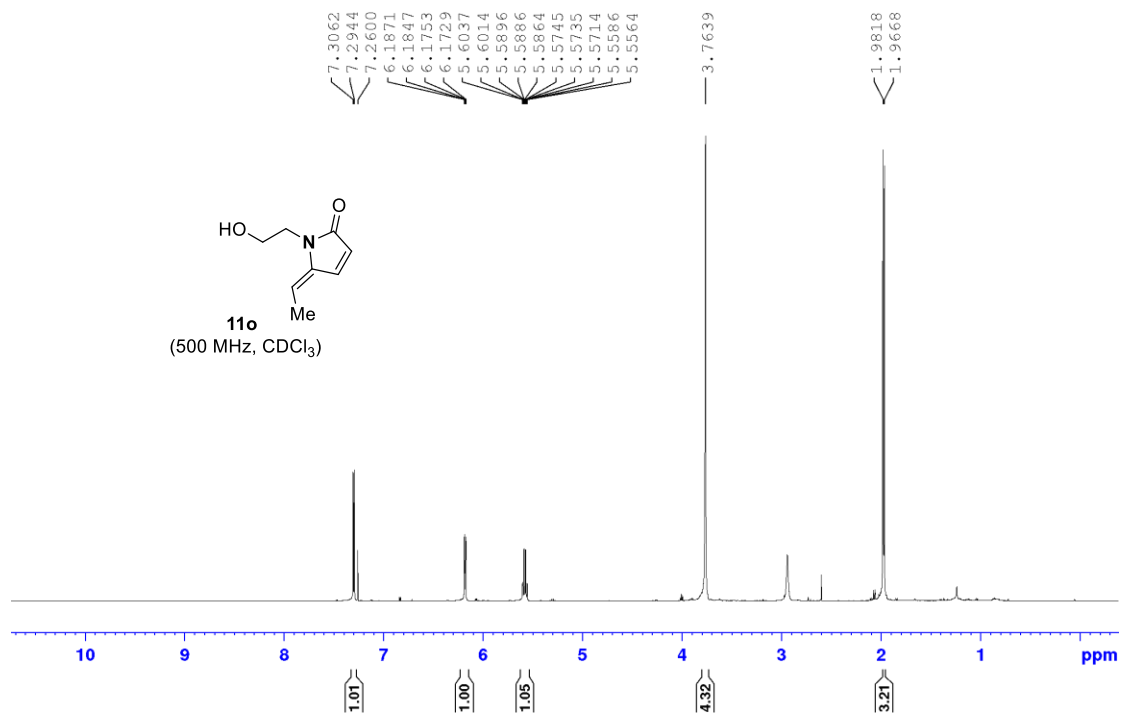


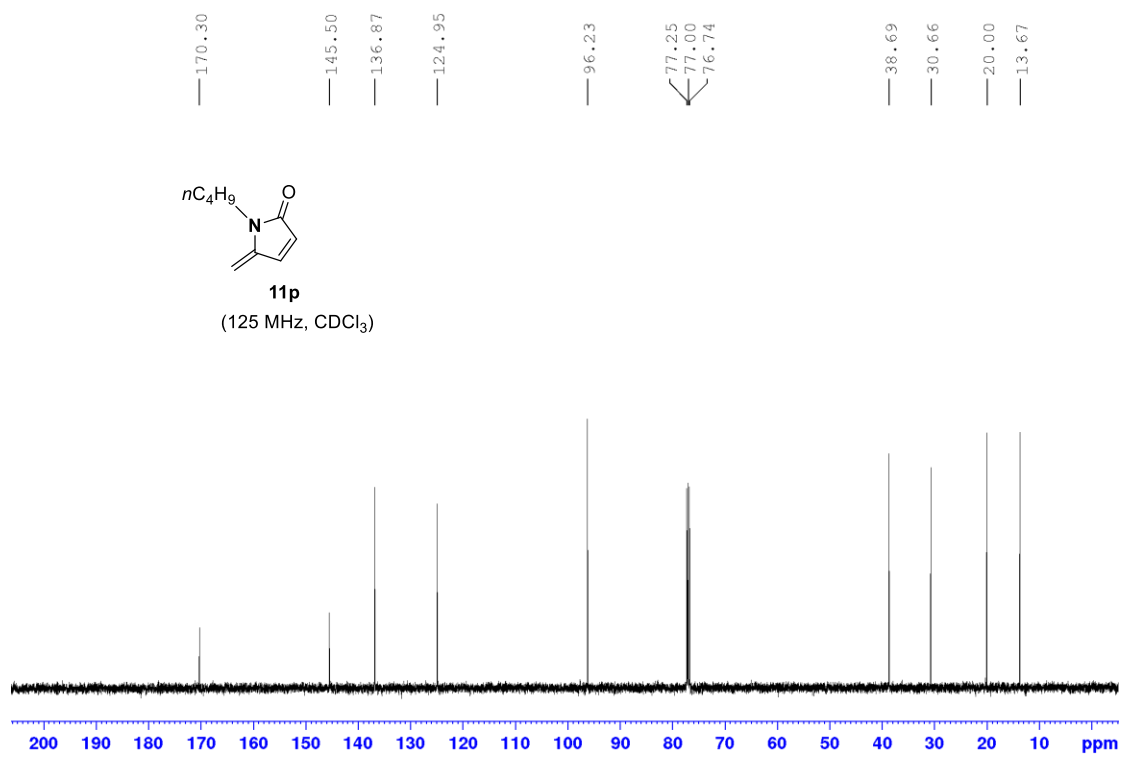
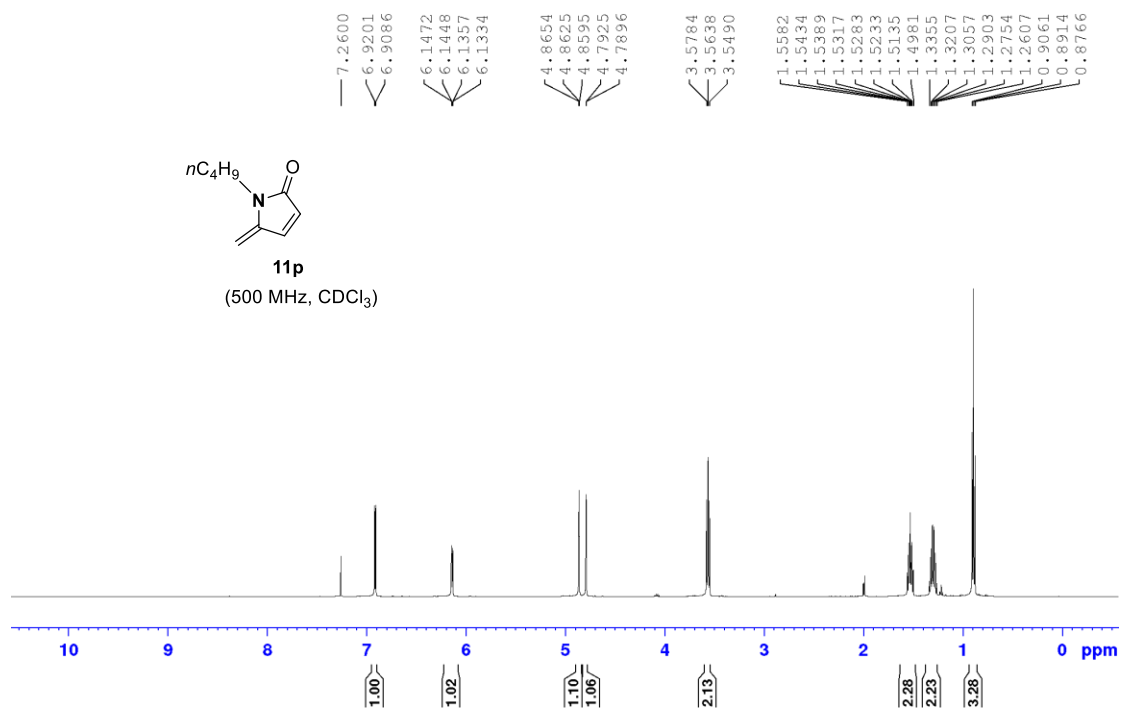


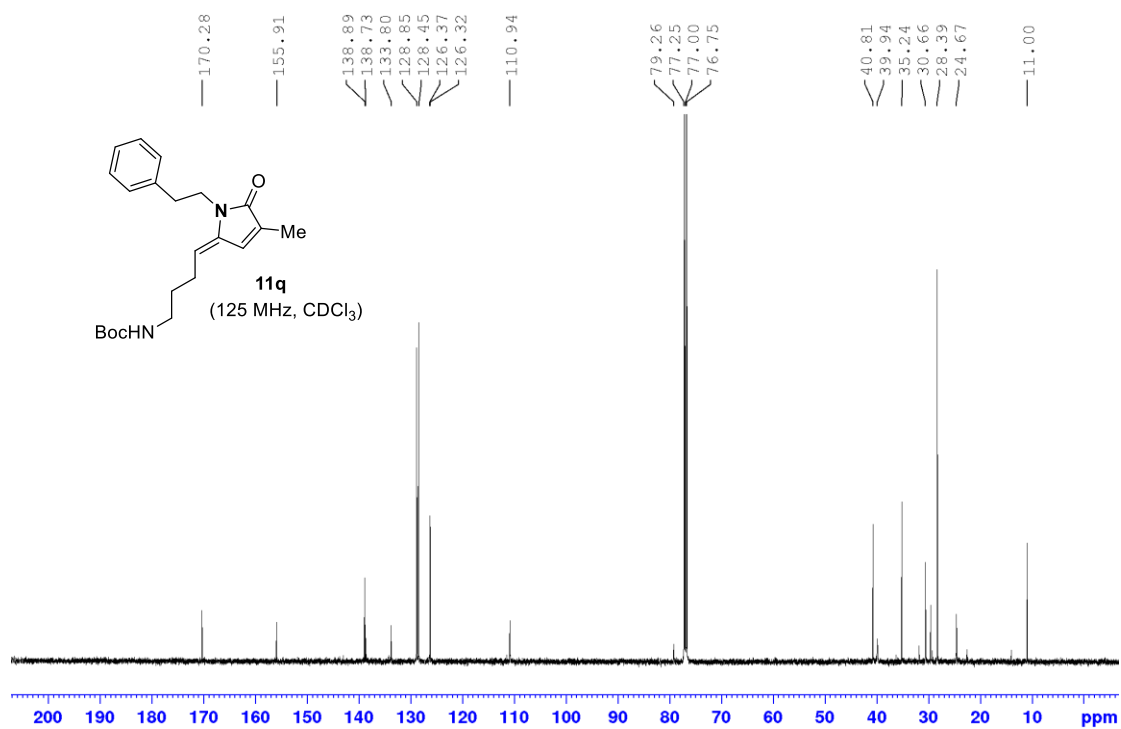
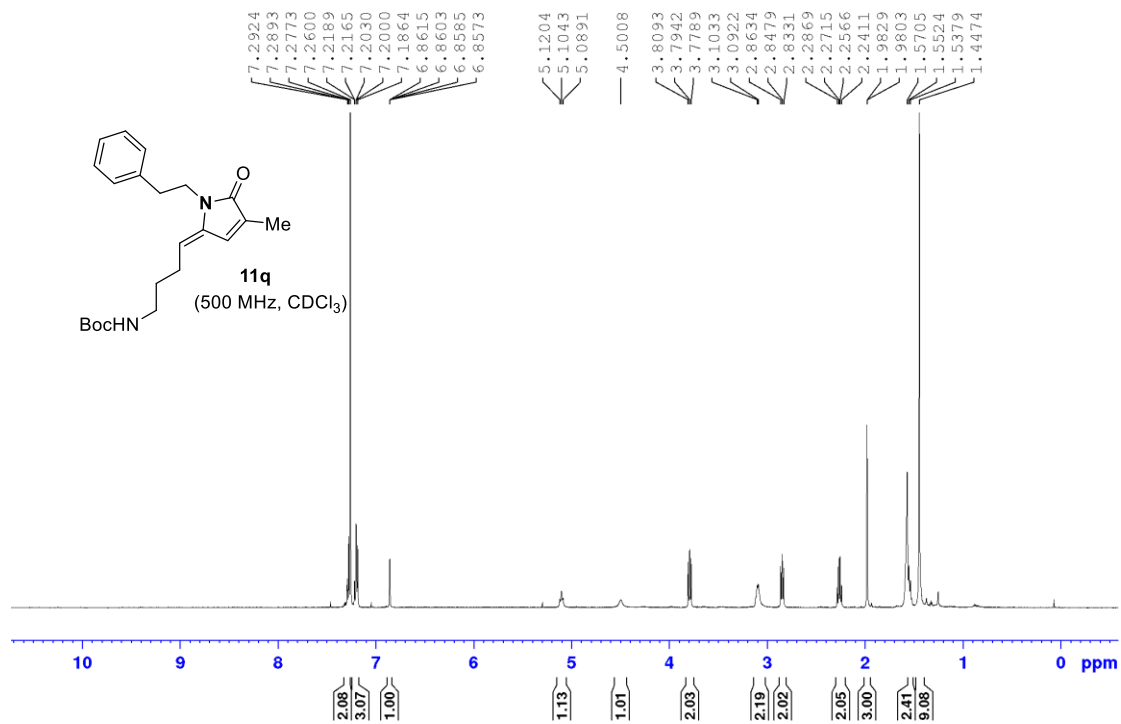




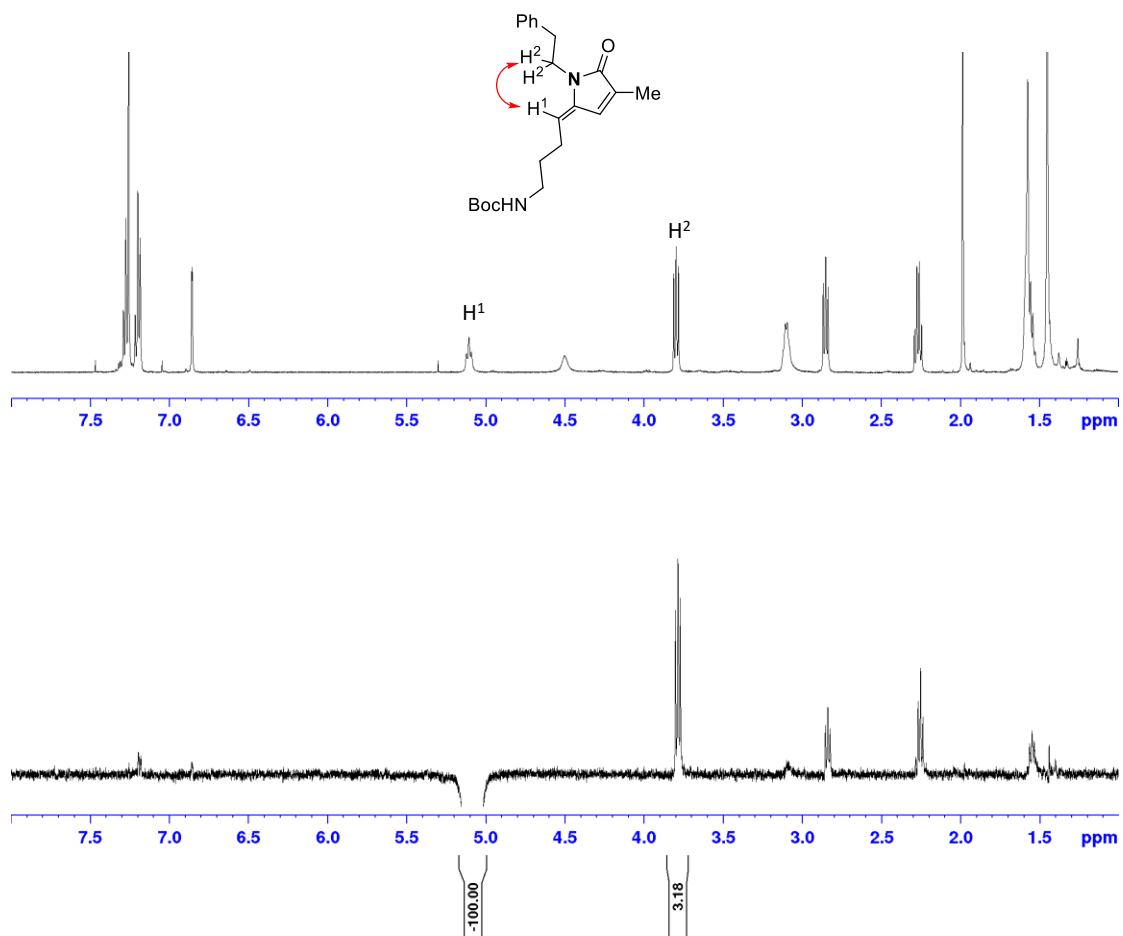


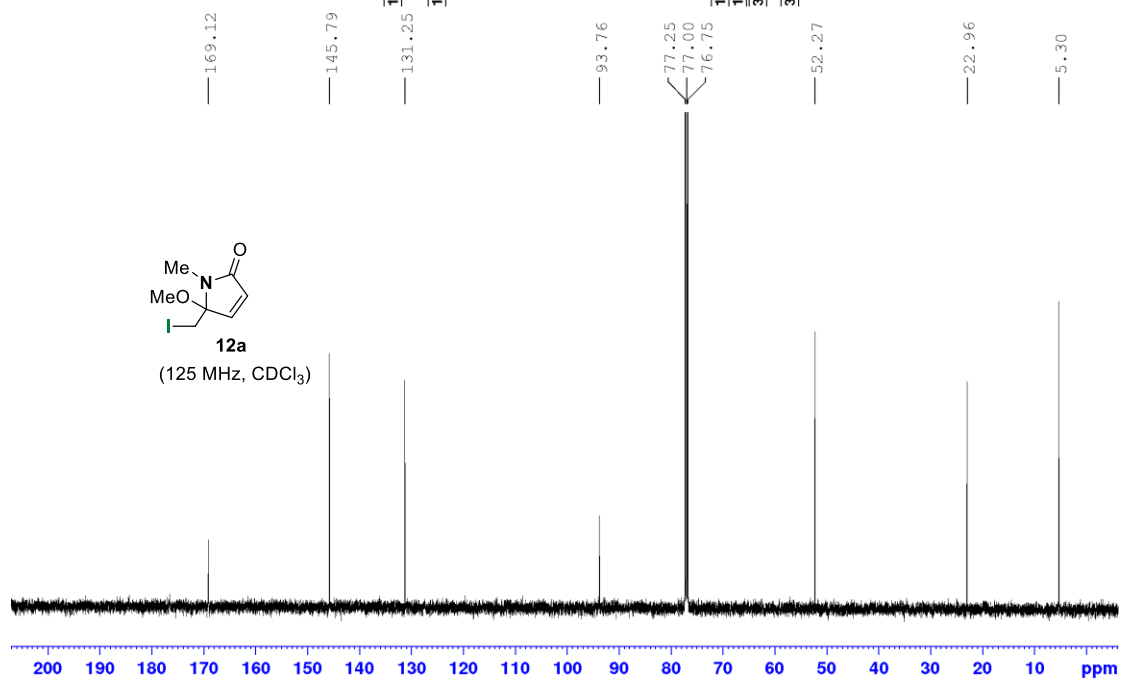
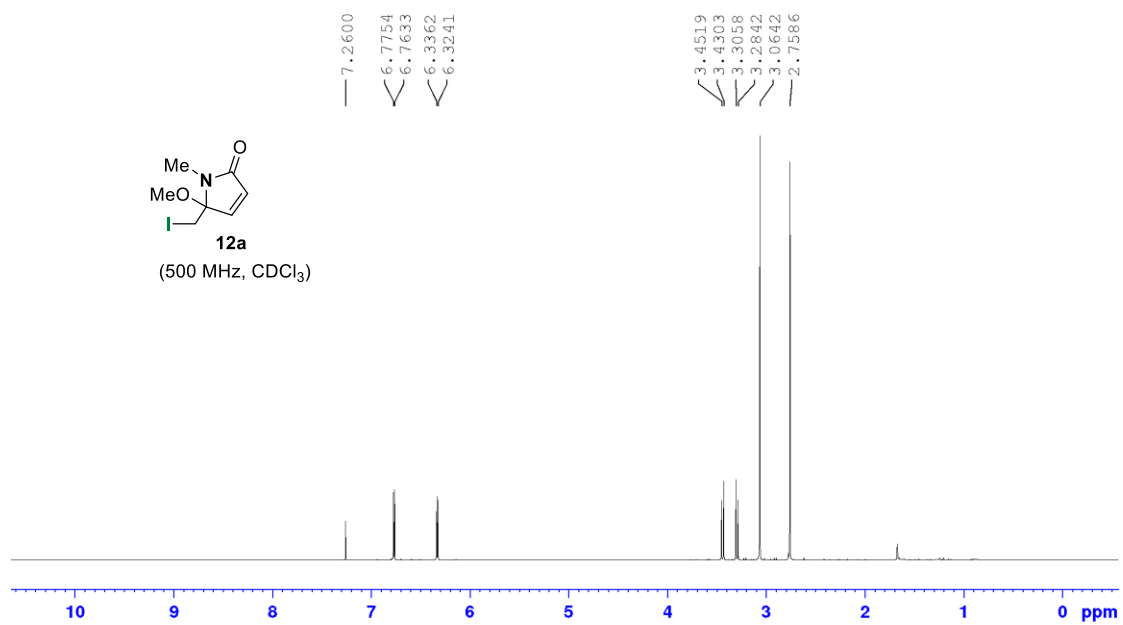


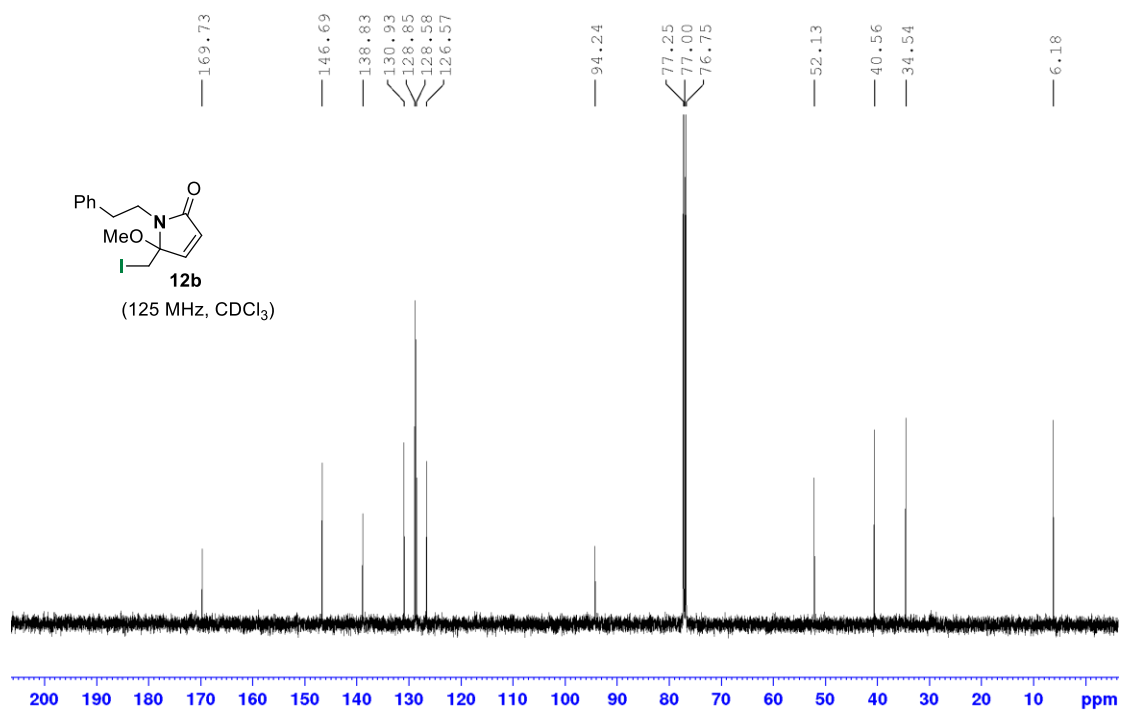
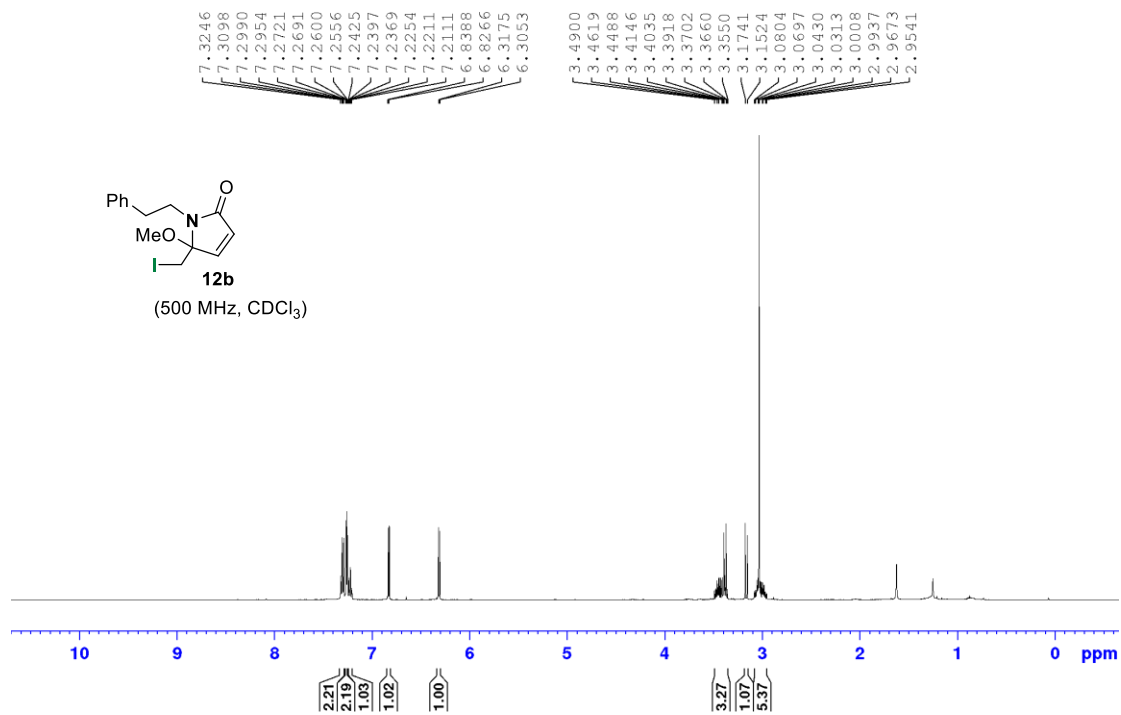


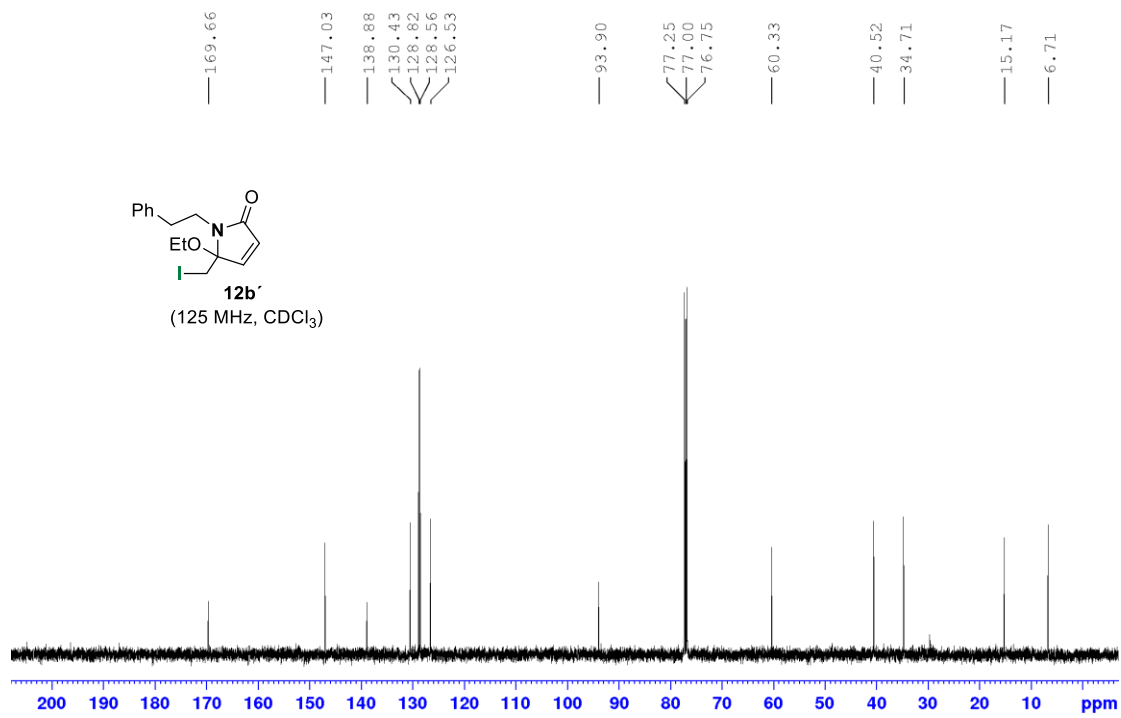
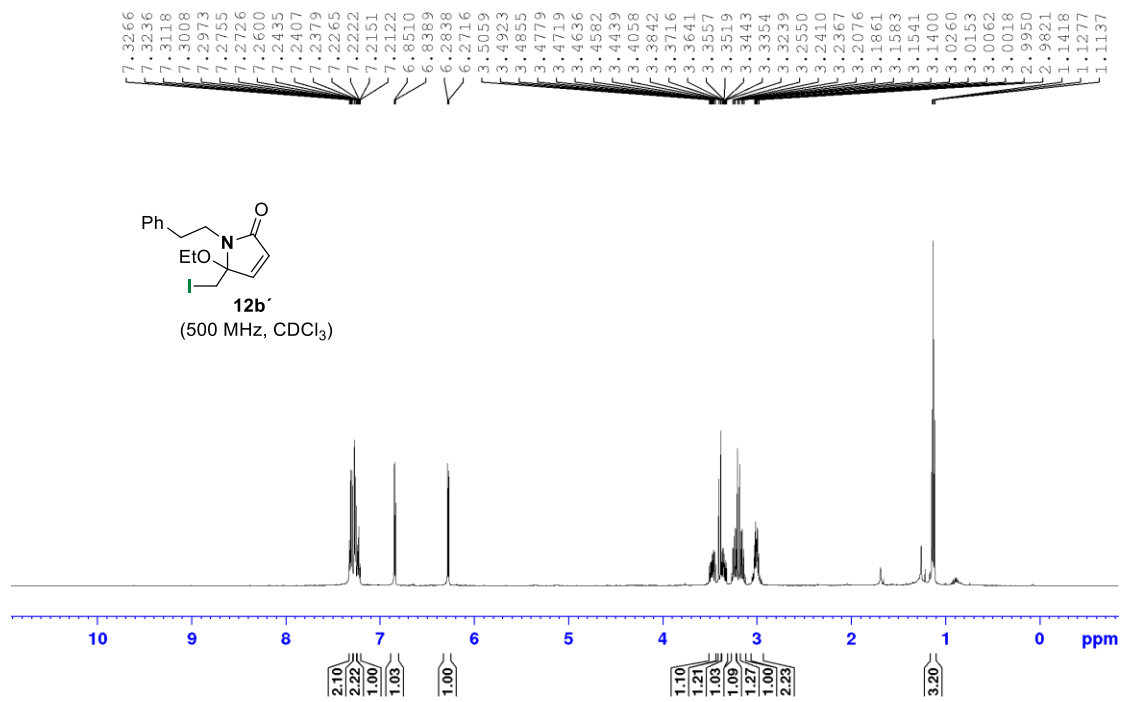


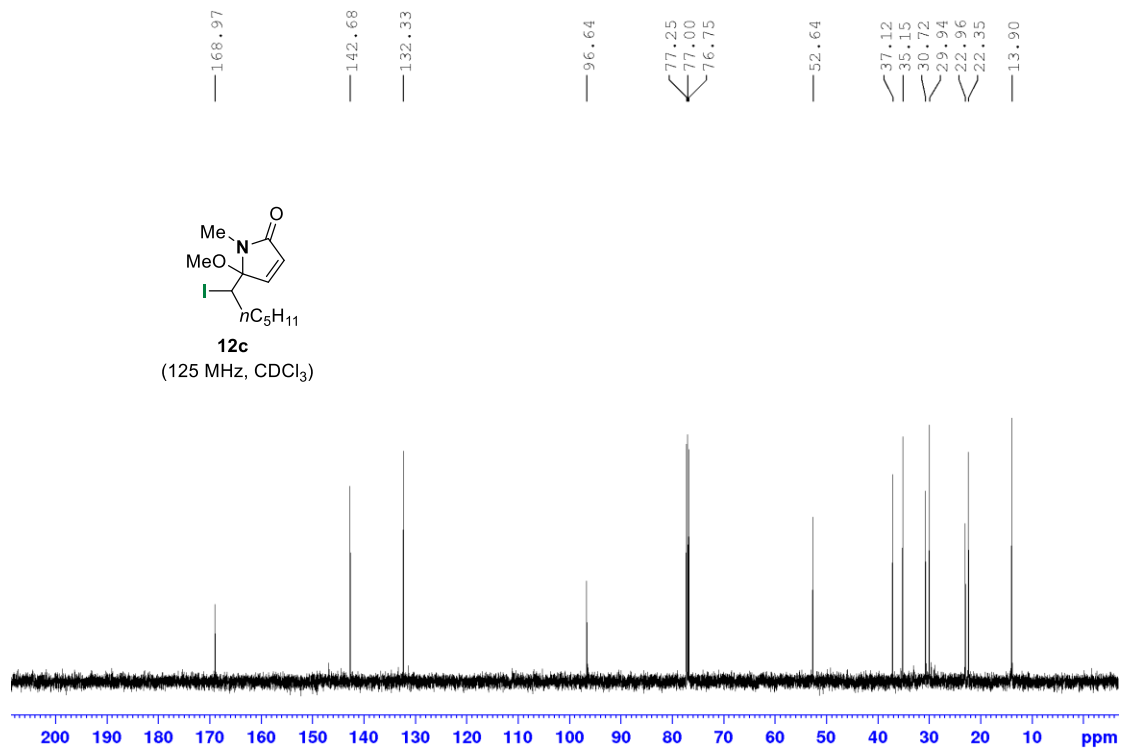
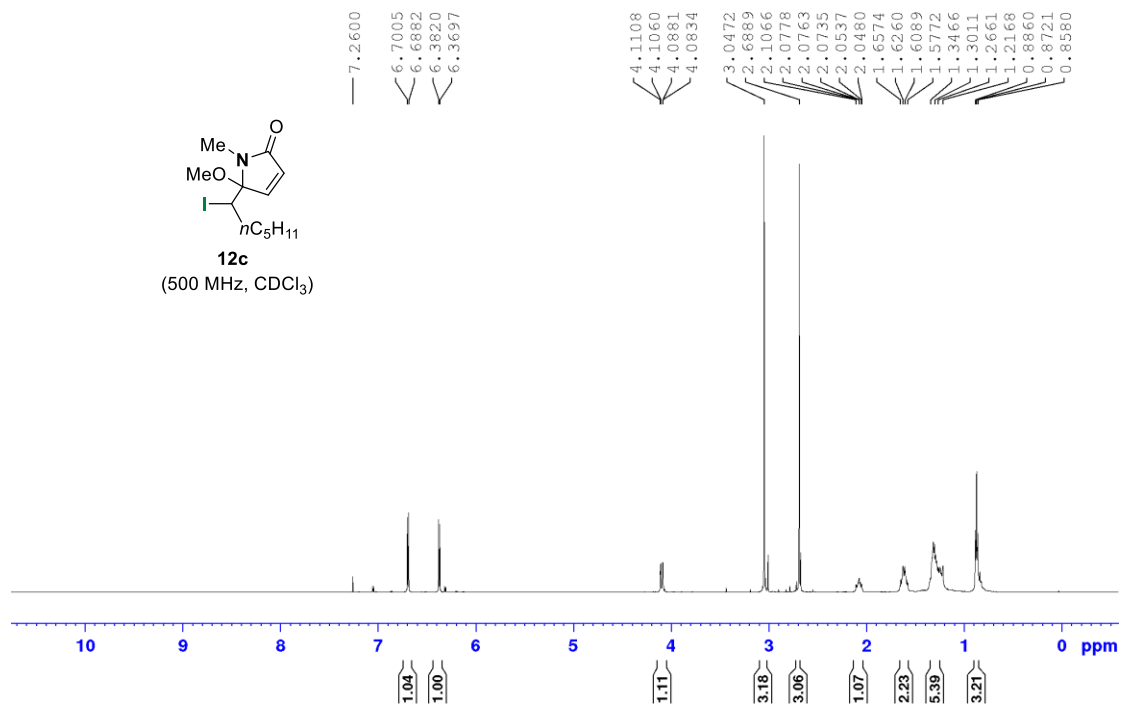
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 11g

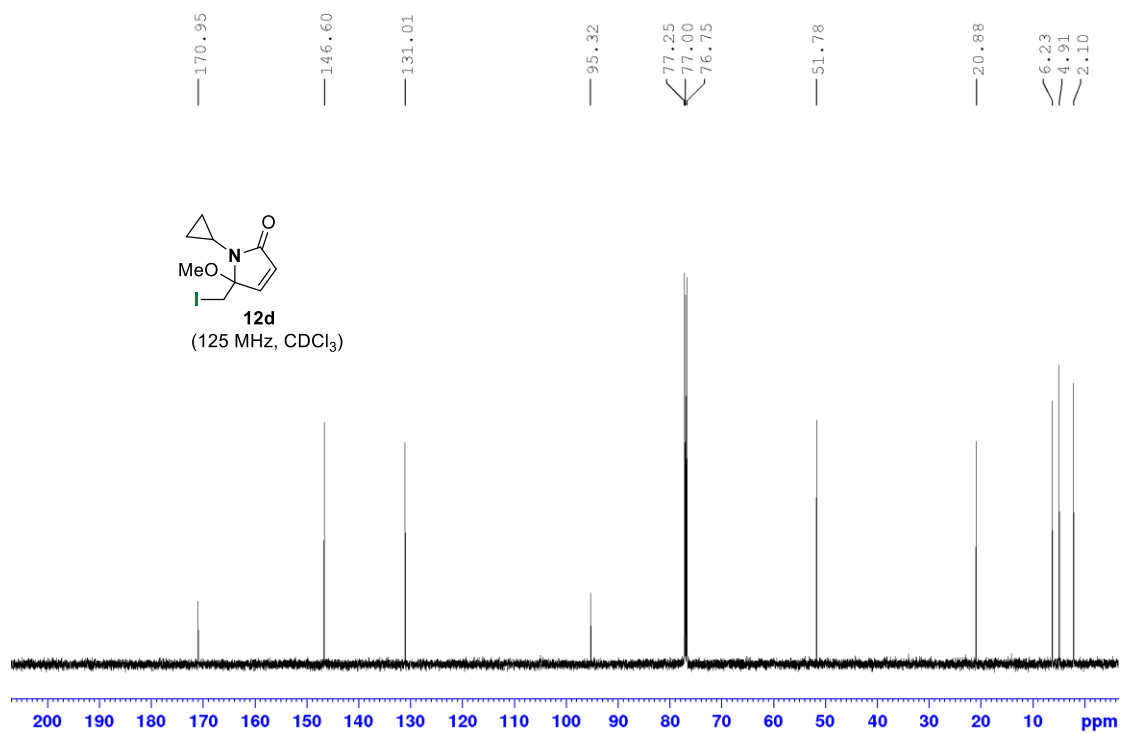
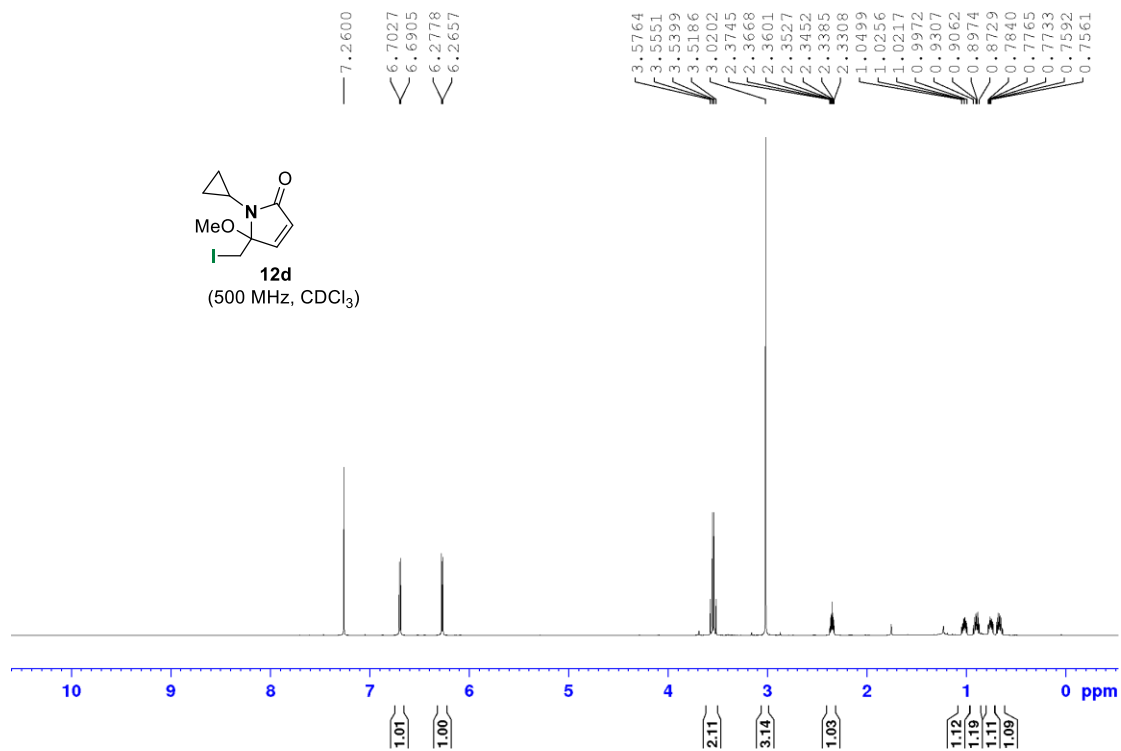


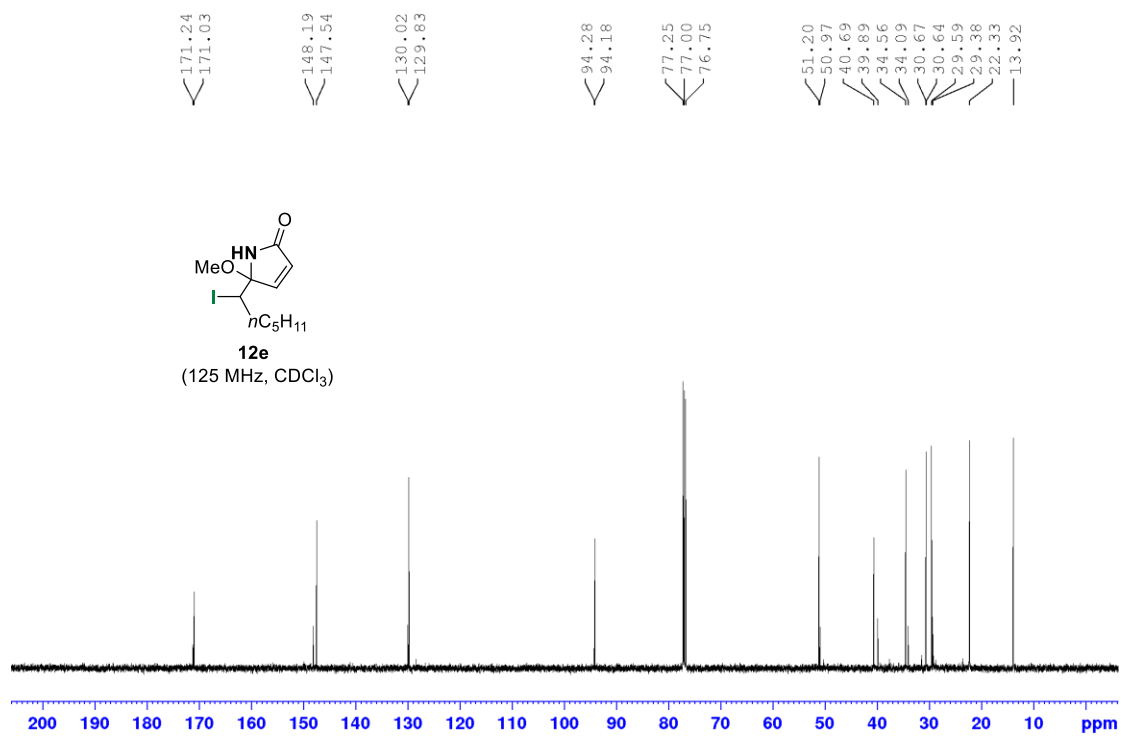
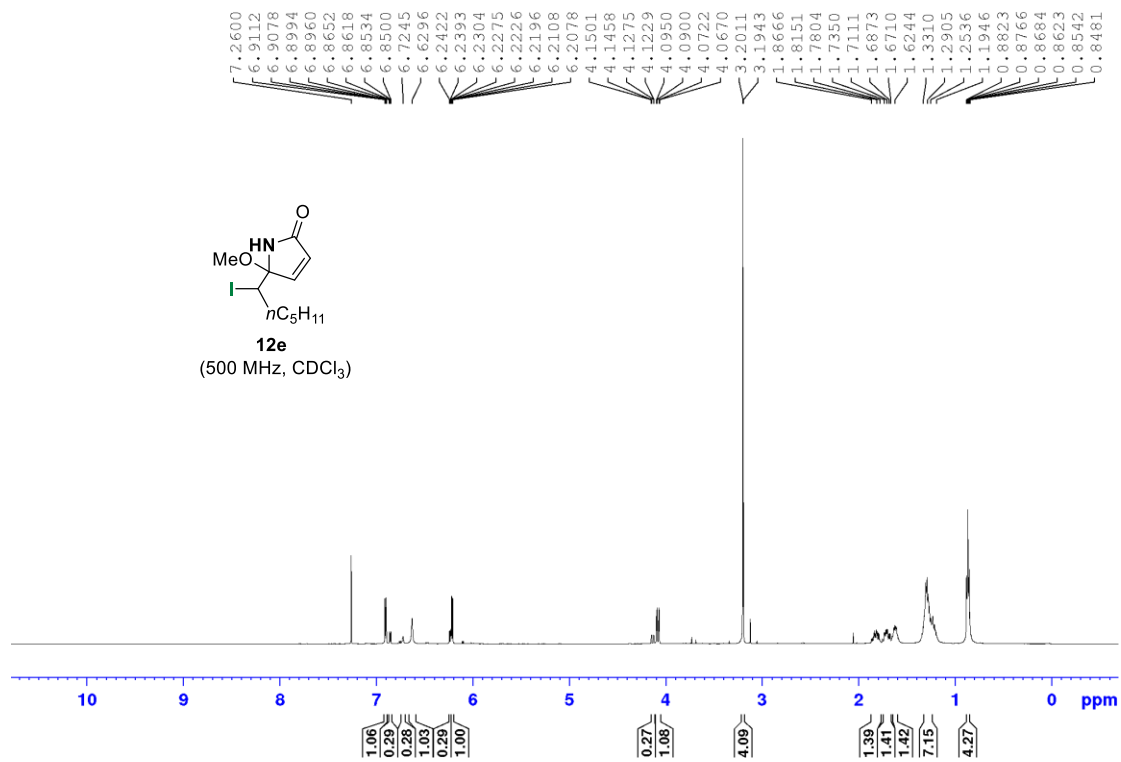


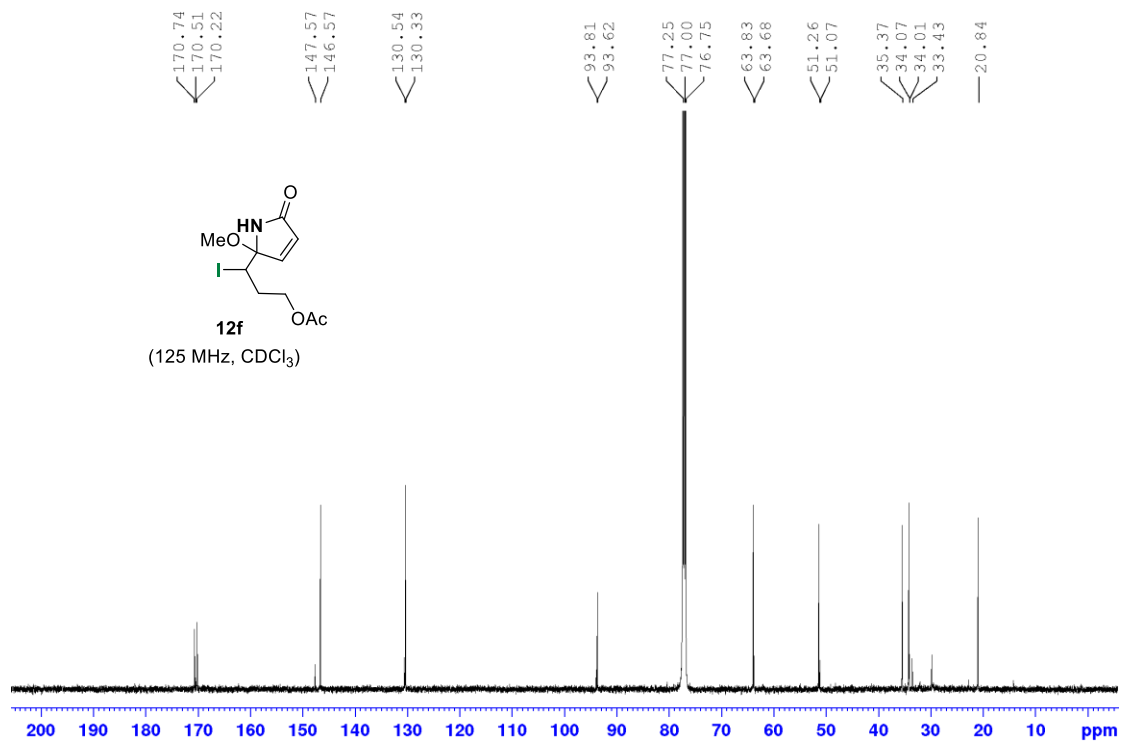
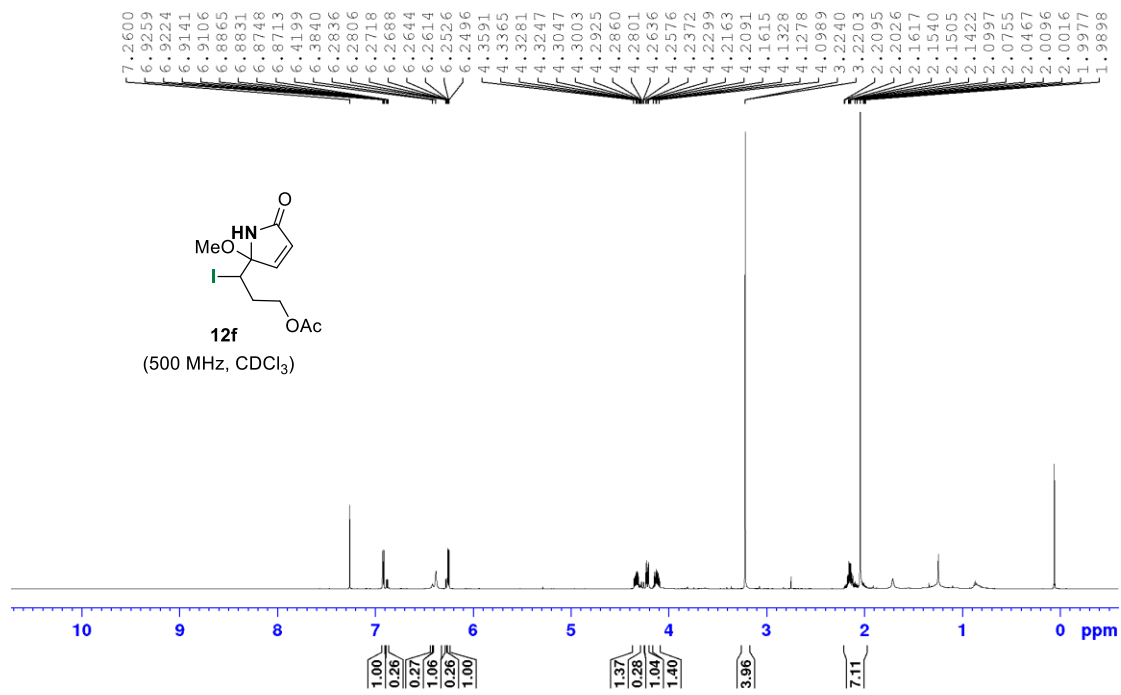


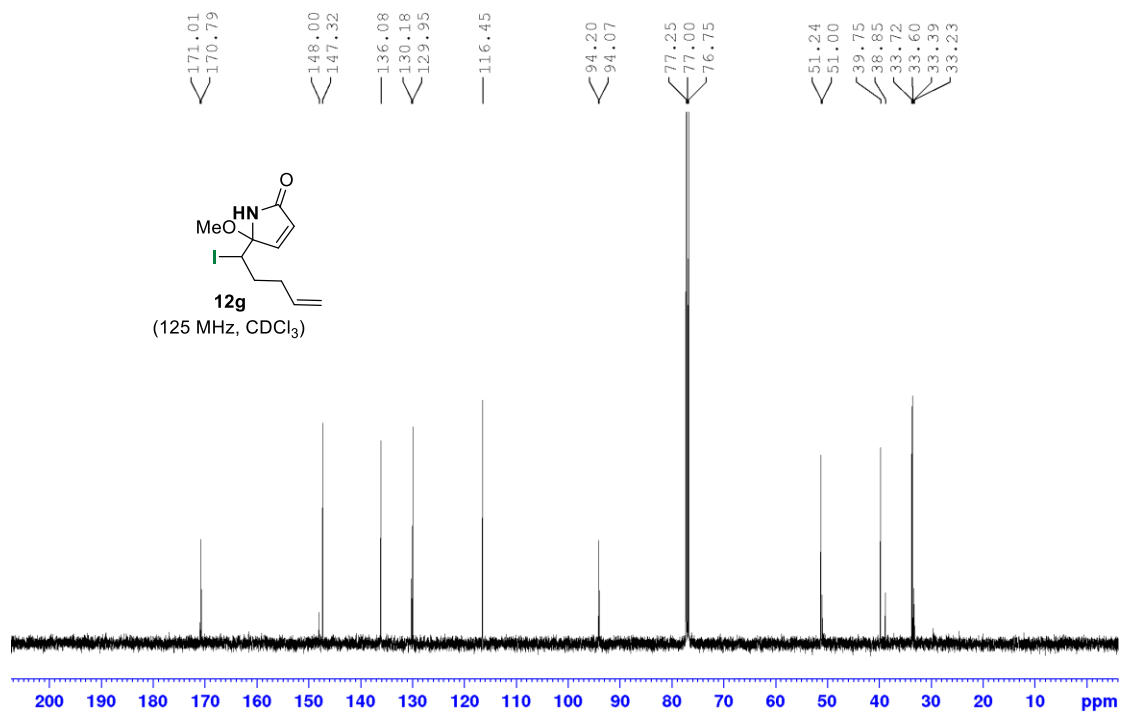
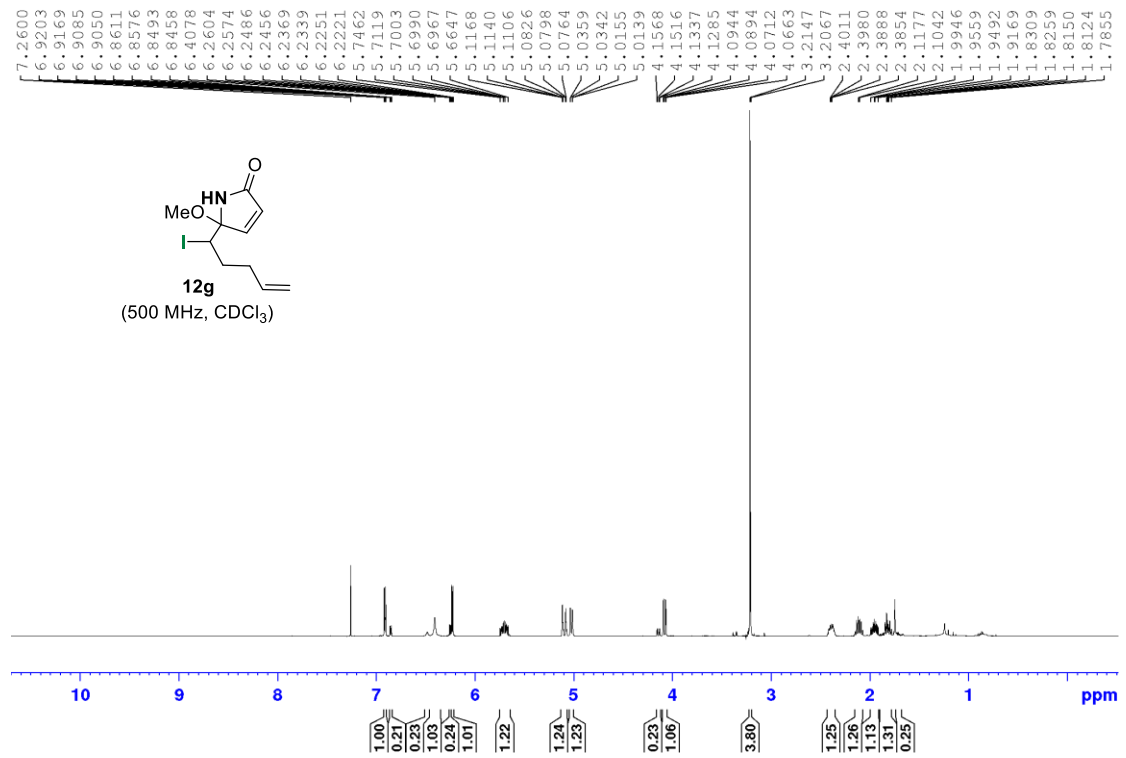


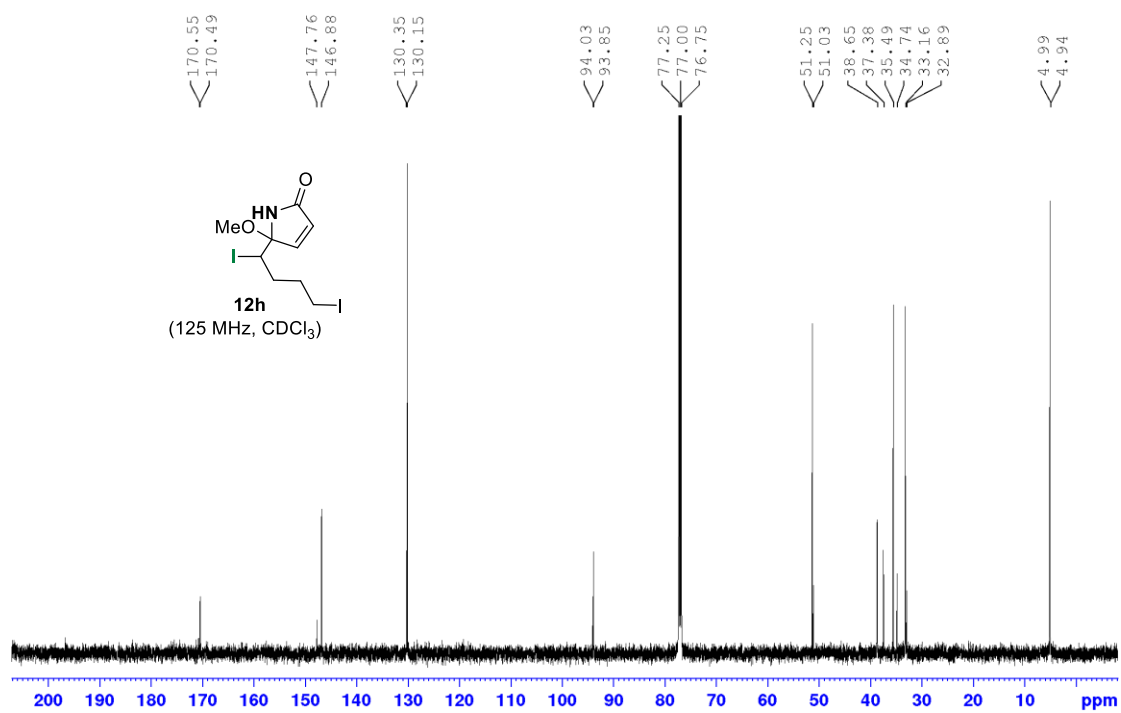
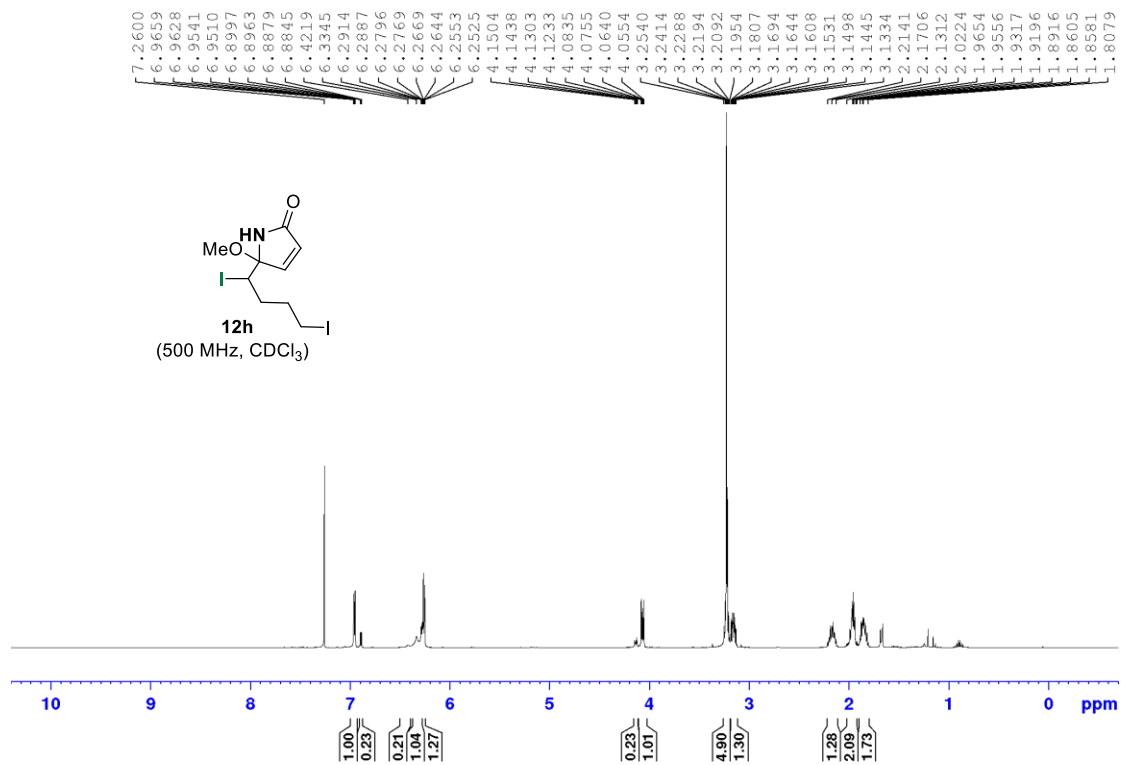


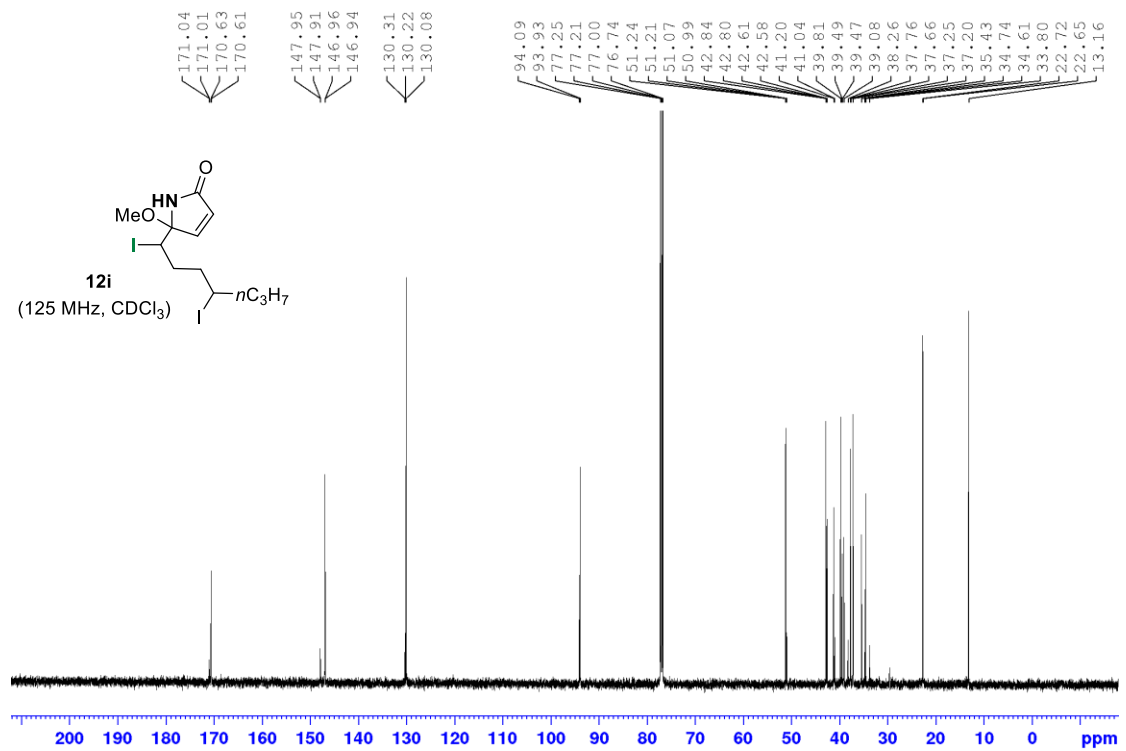
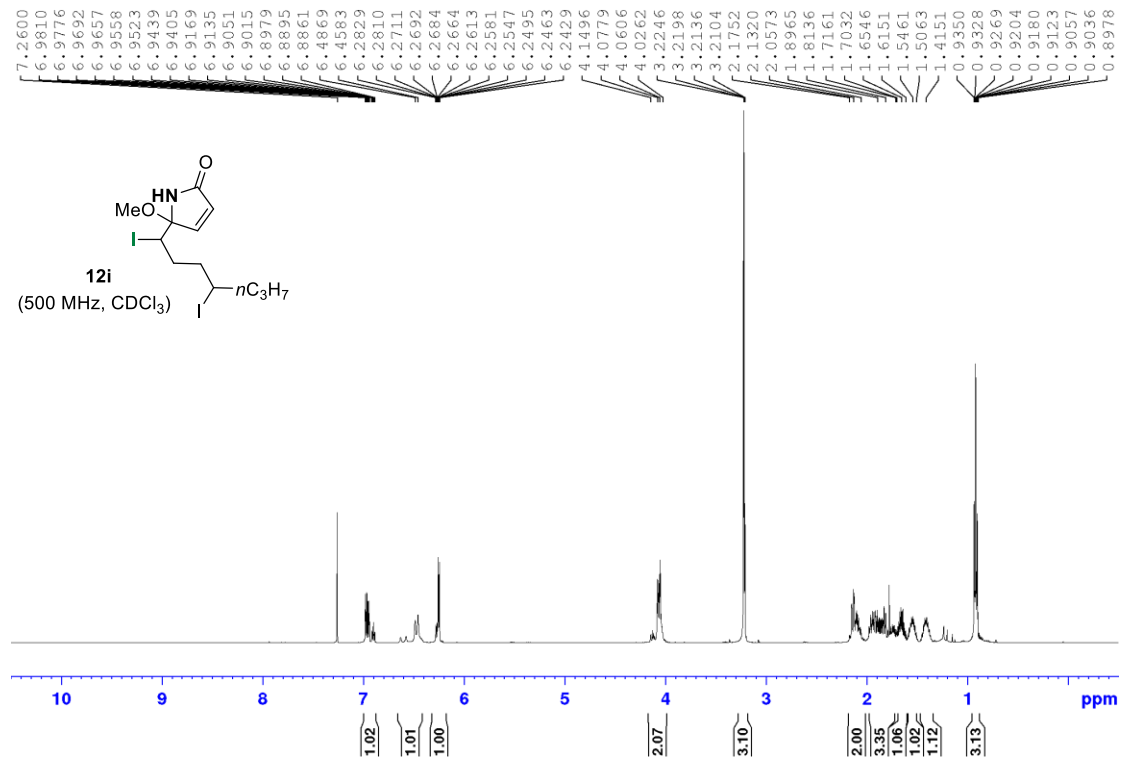


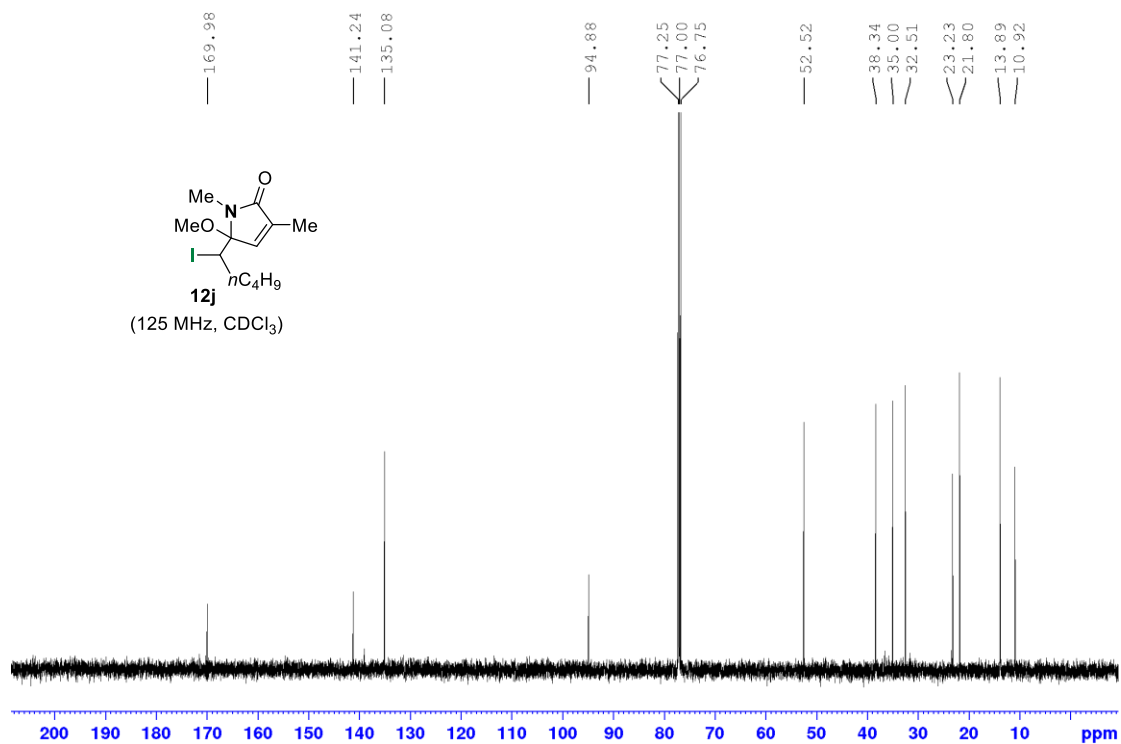
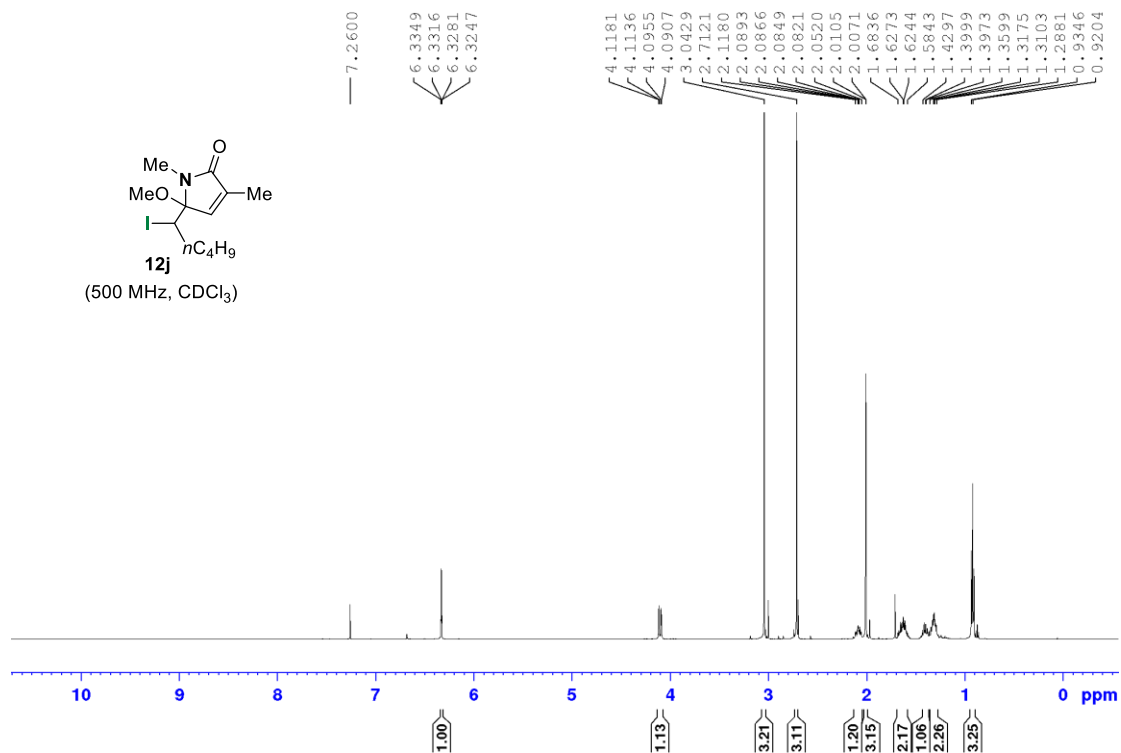


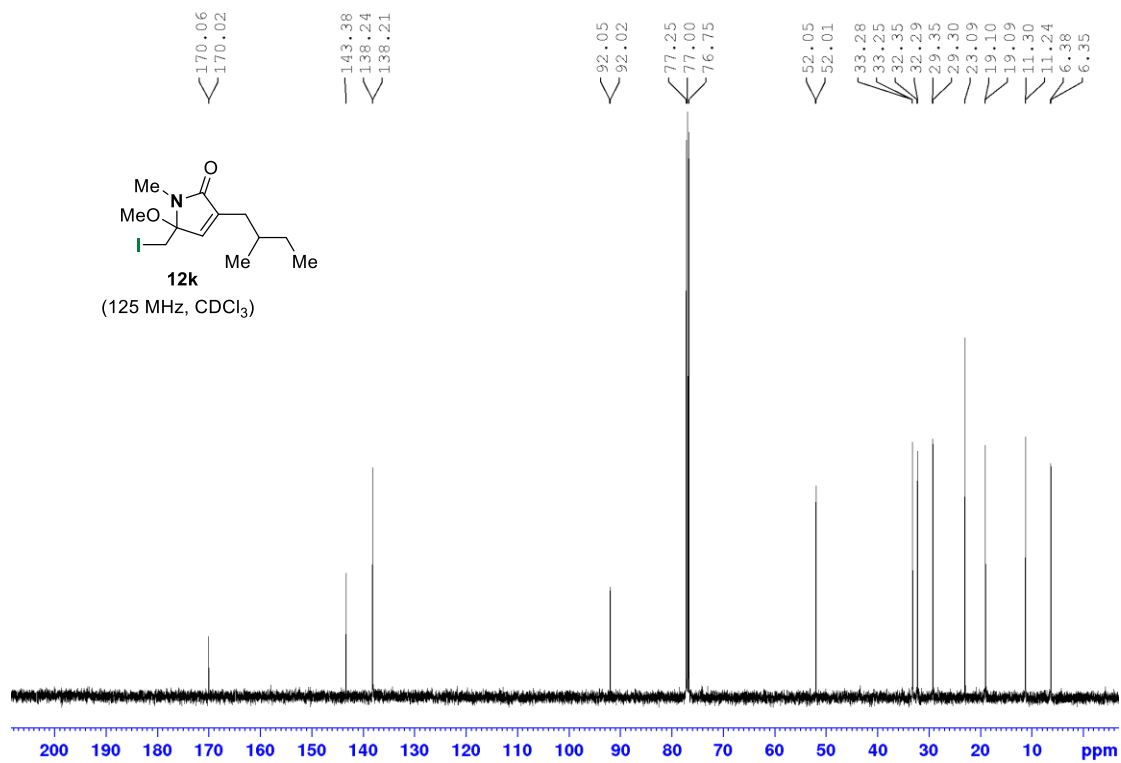
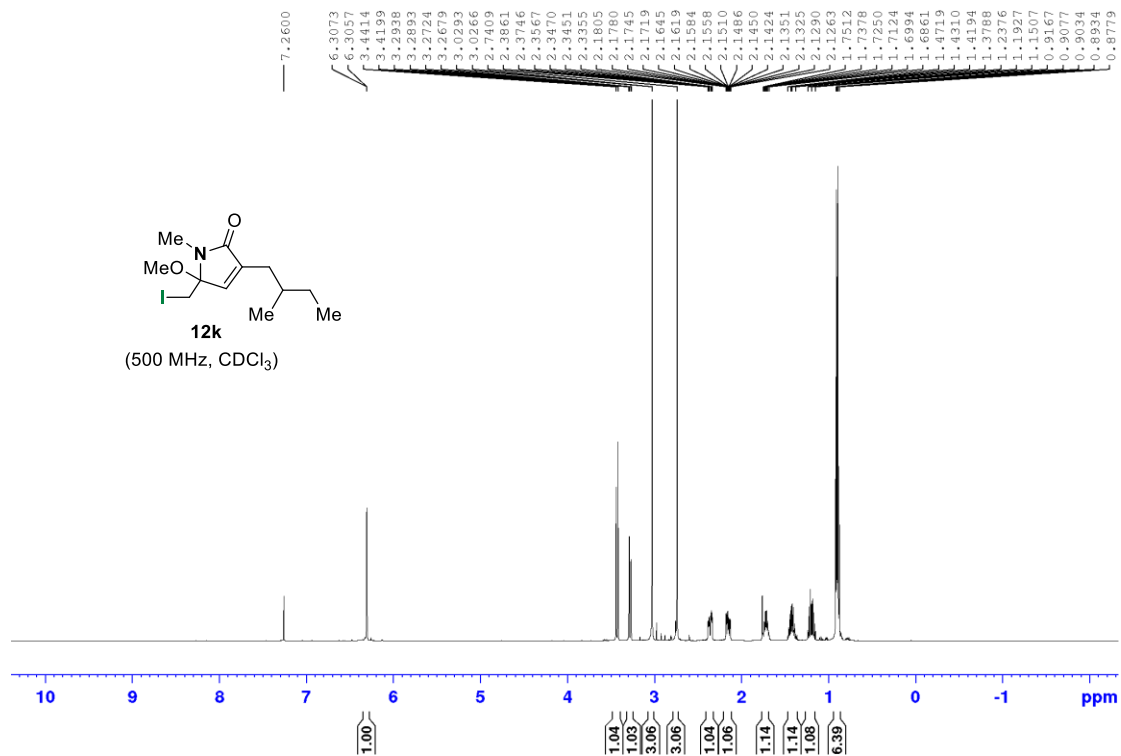


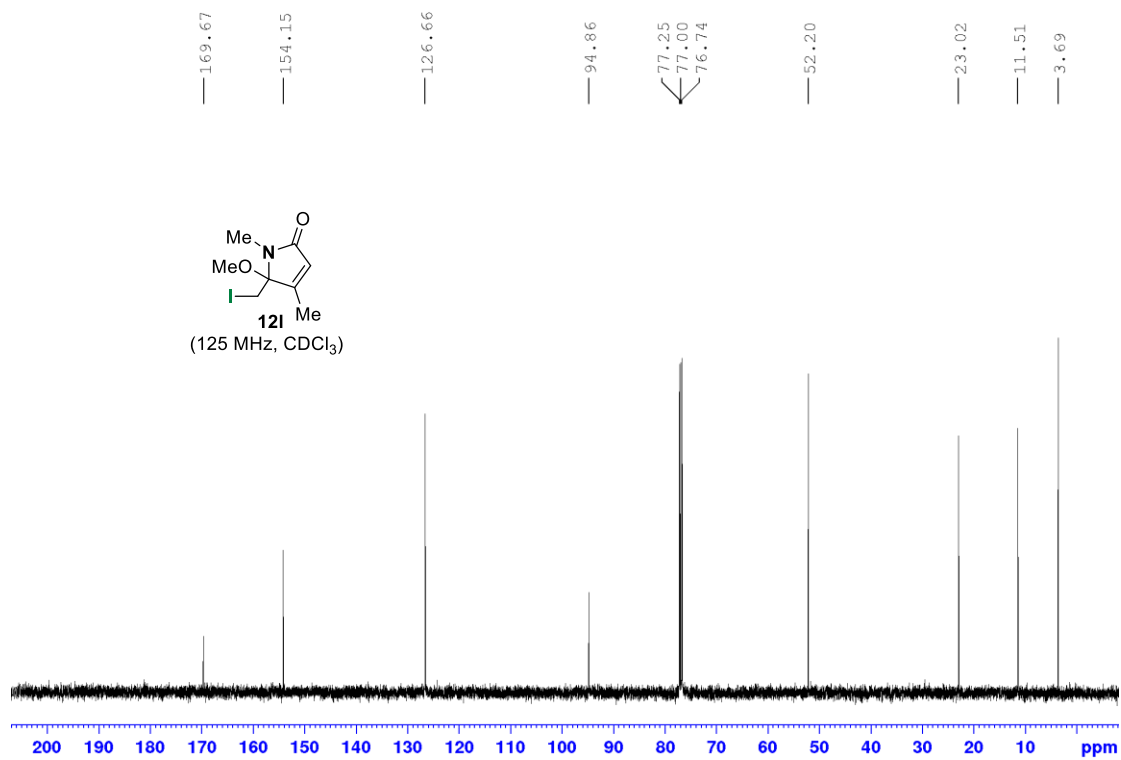
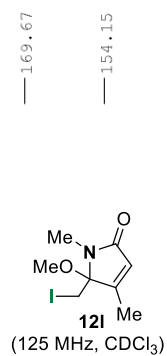
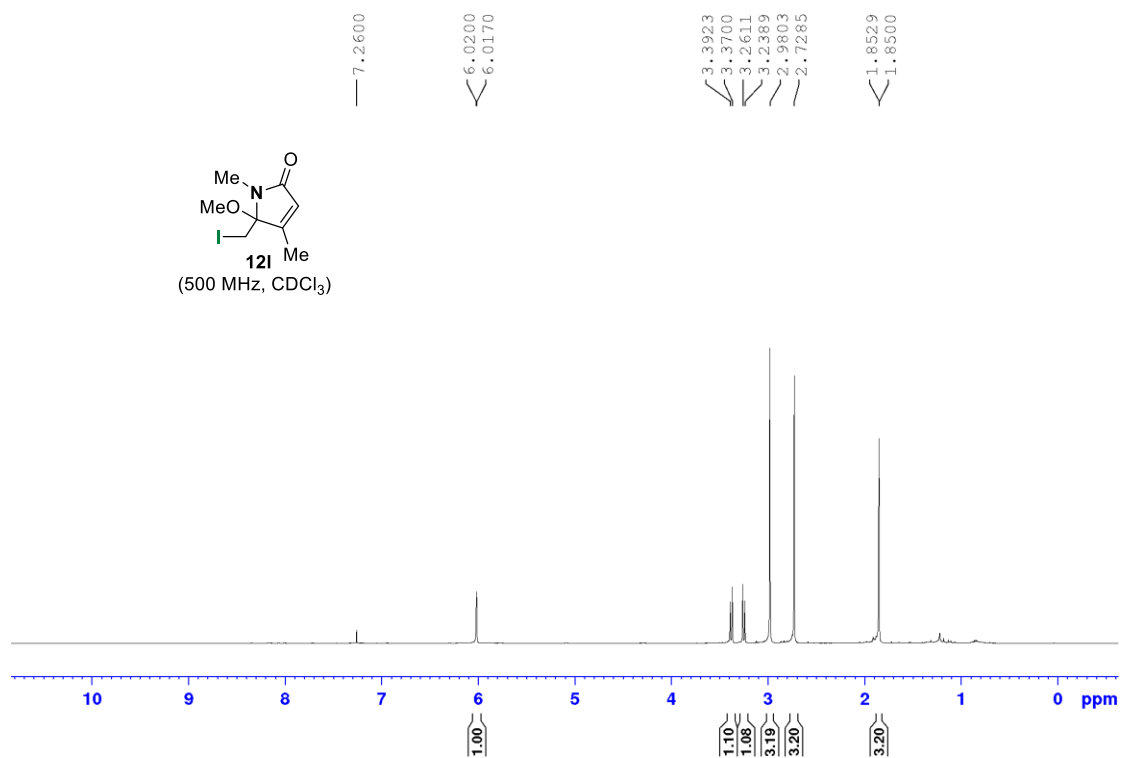
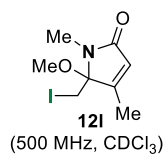


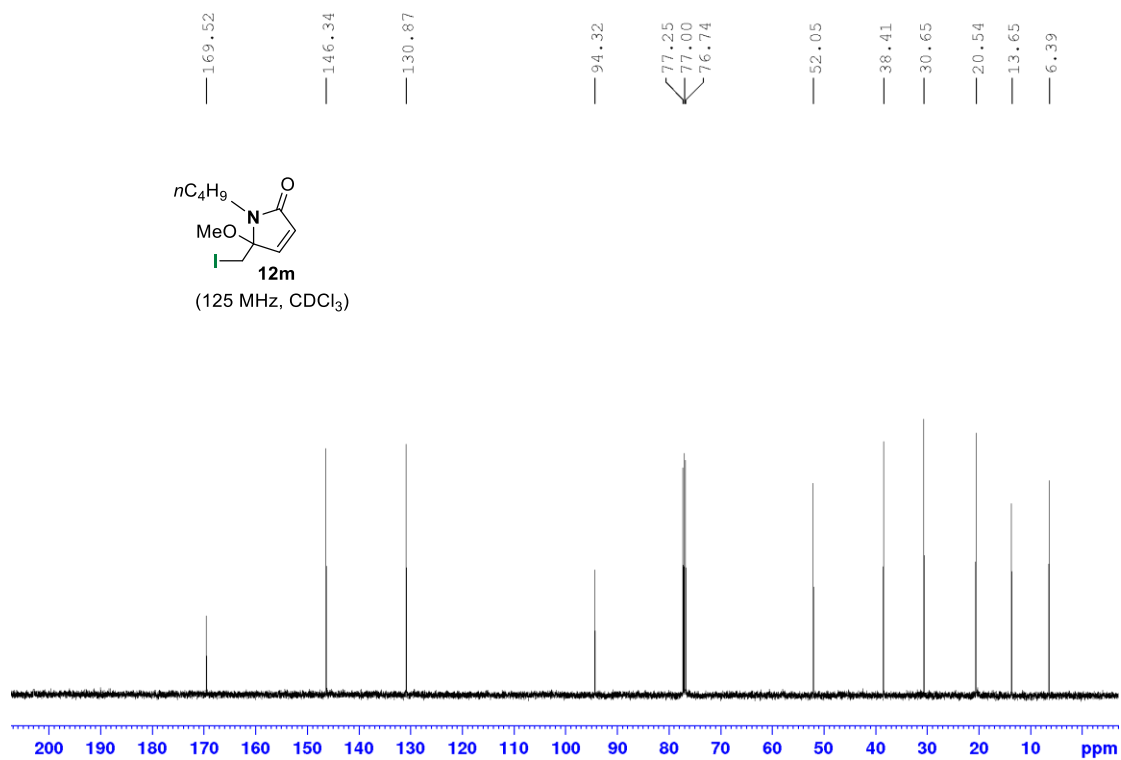
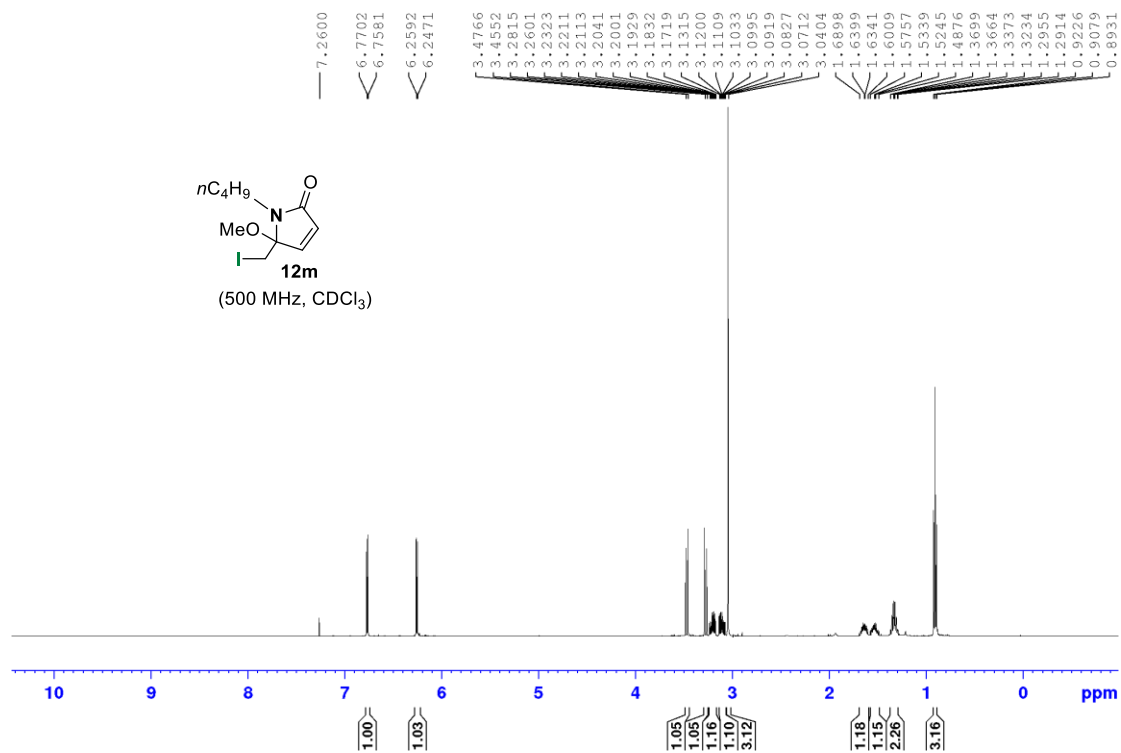


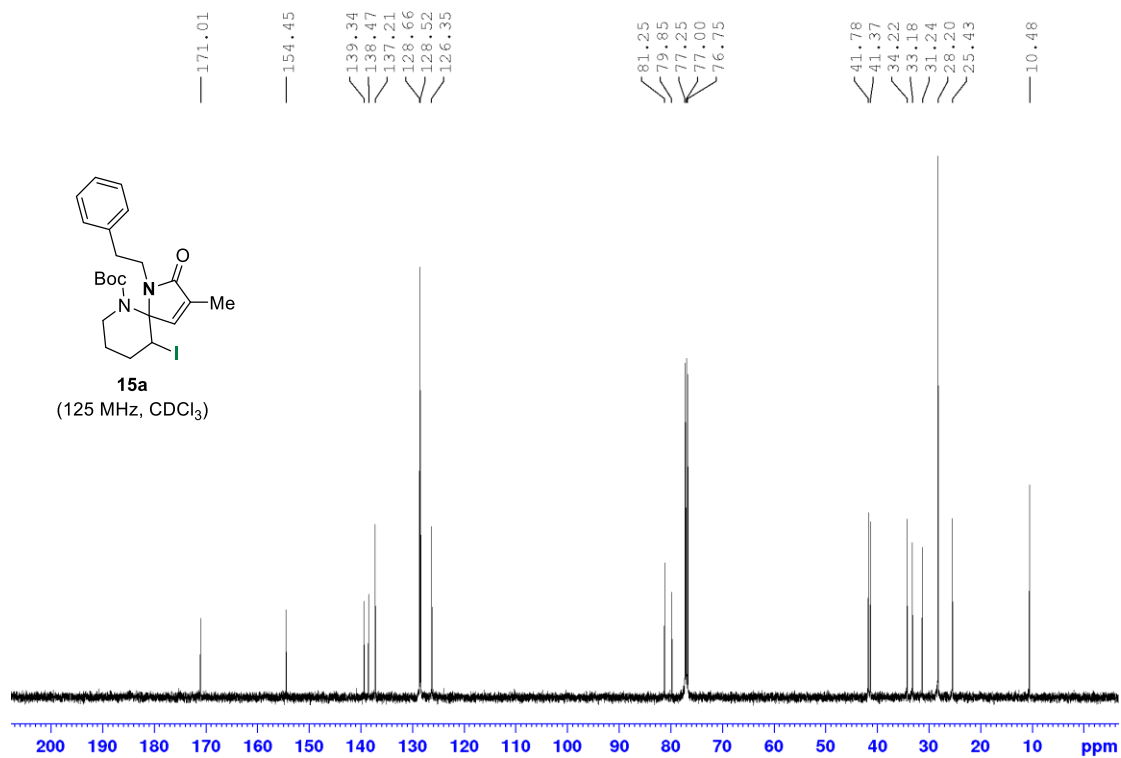
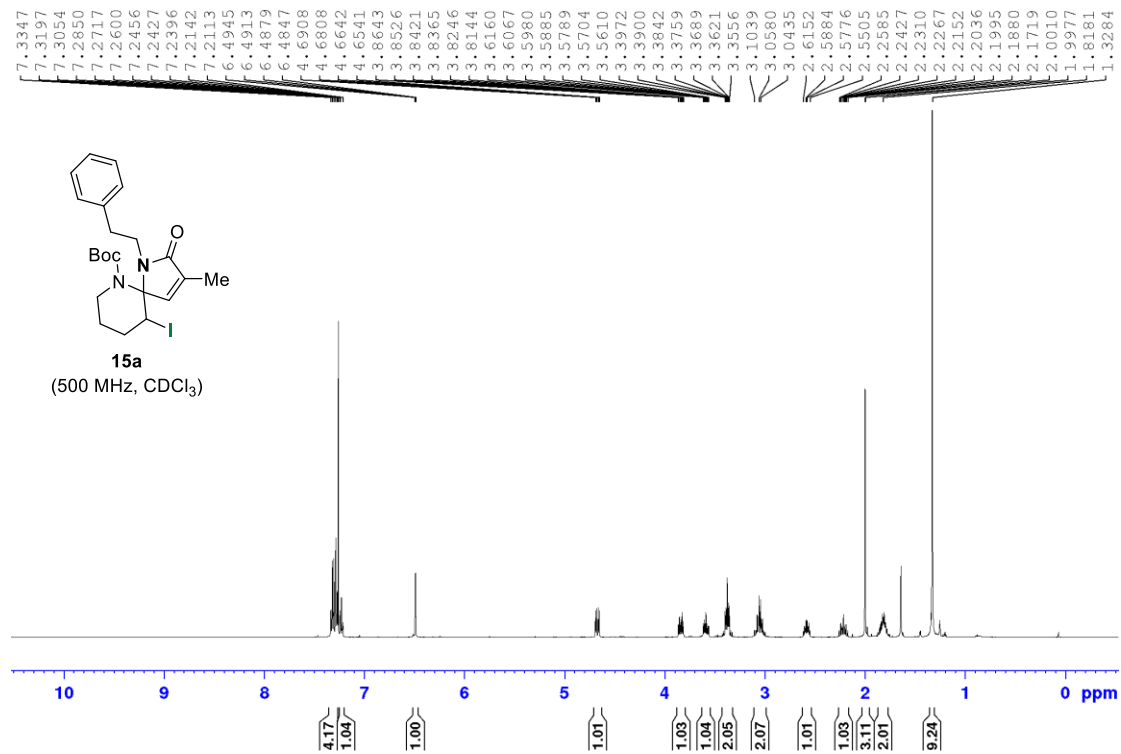


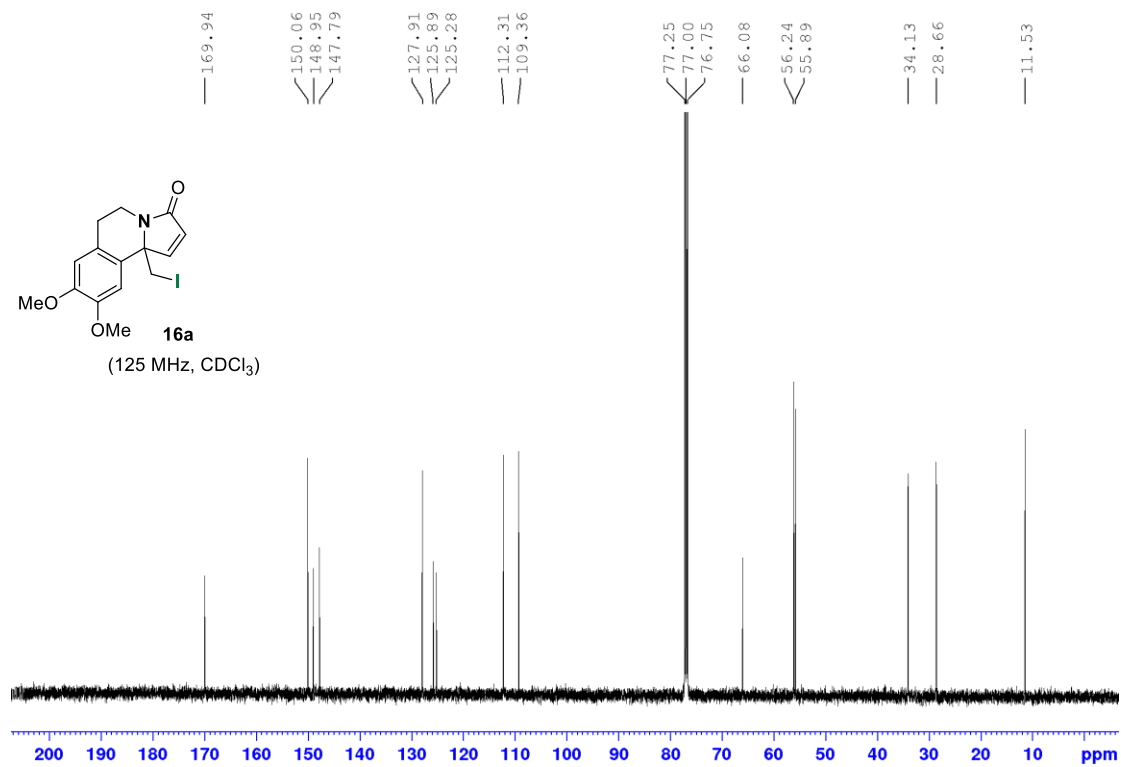
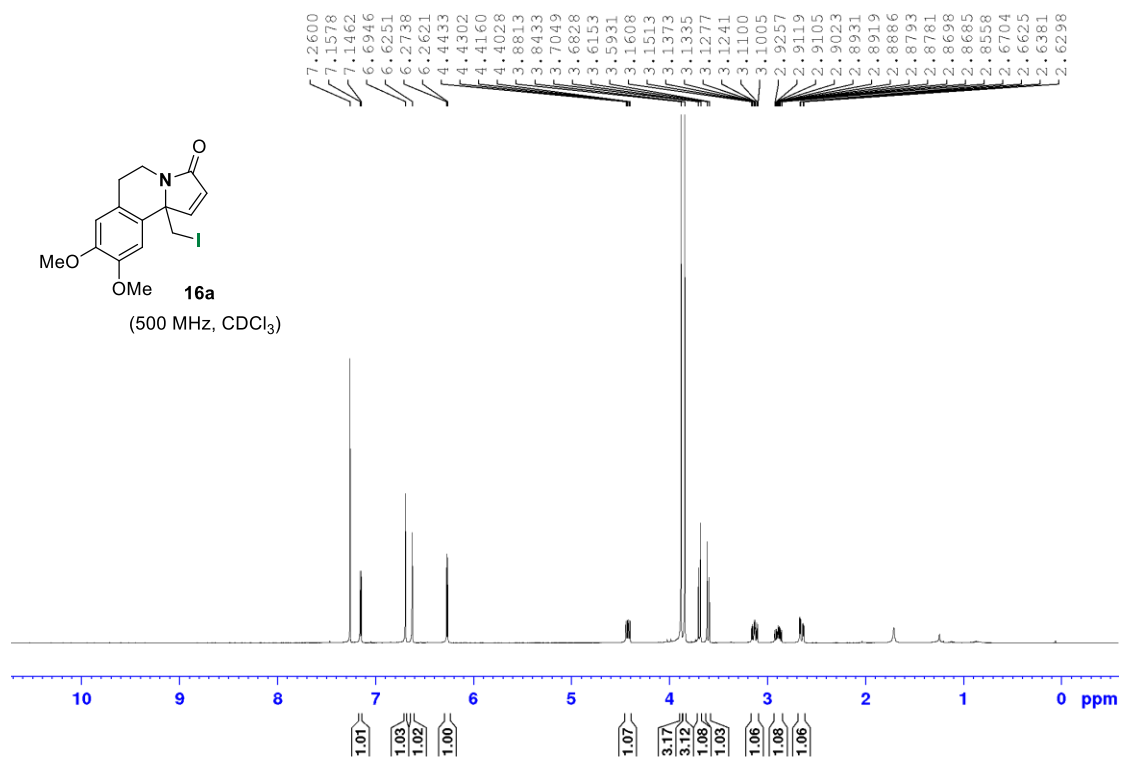


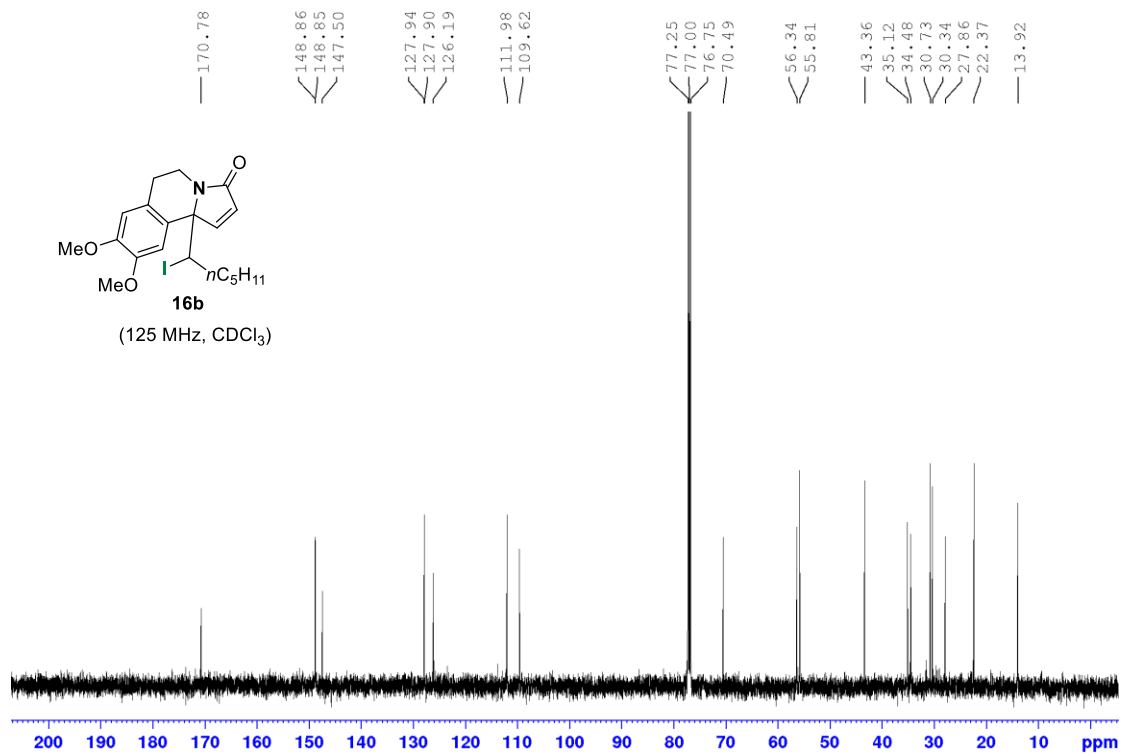
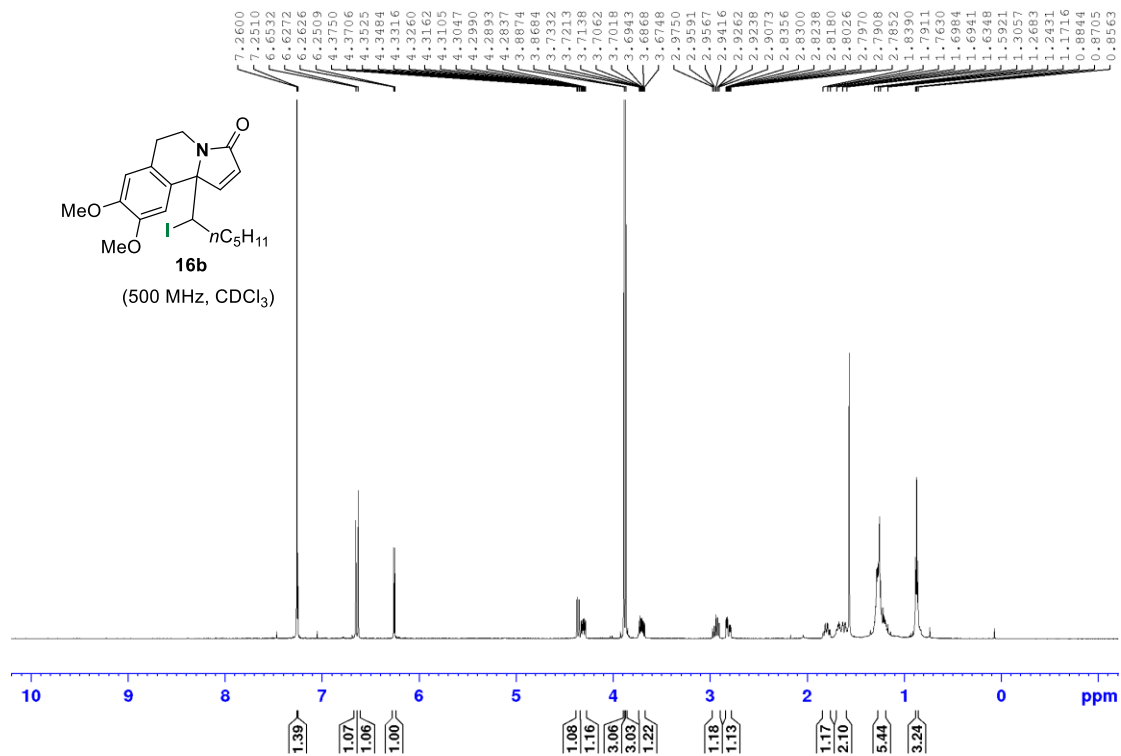


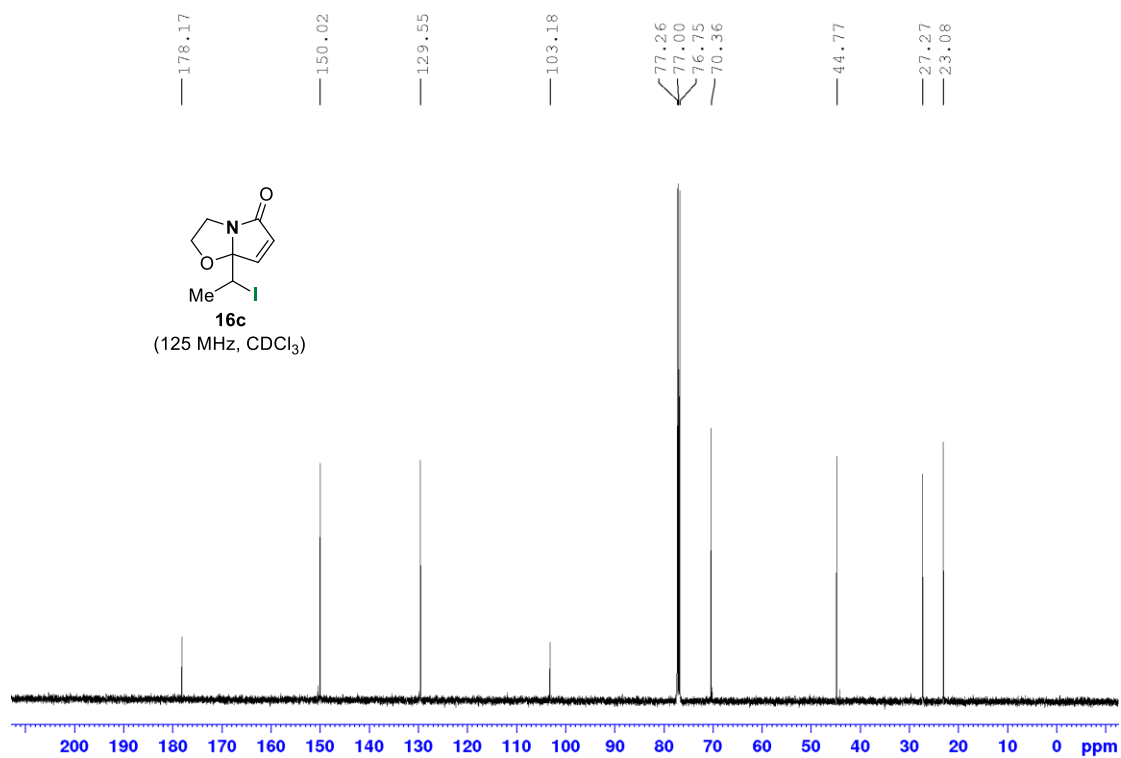
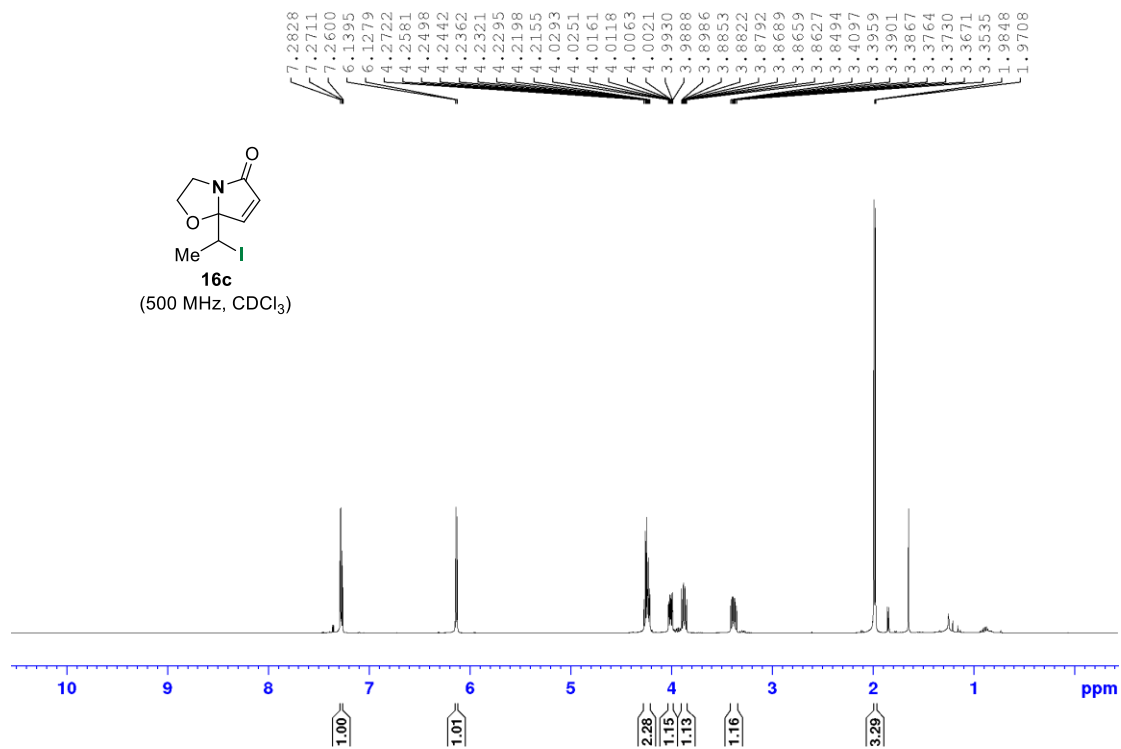


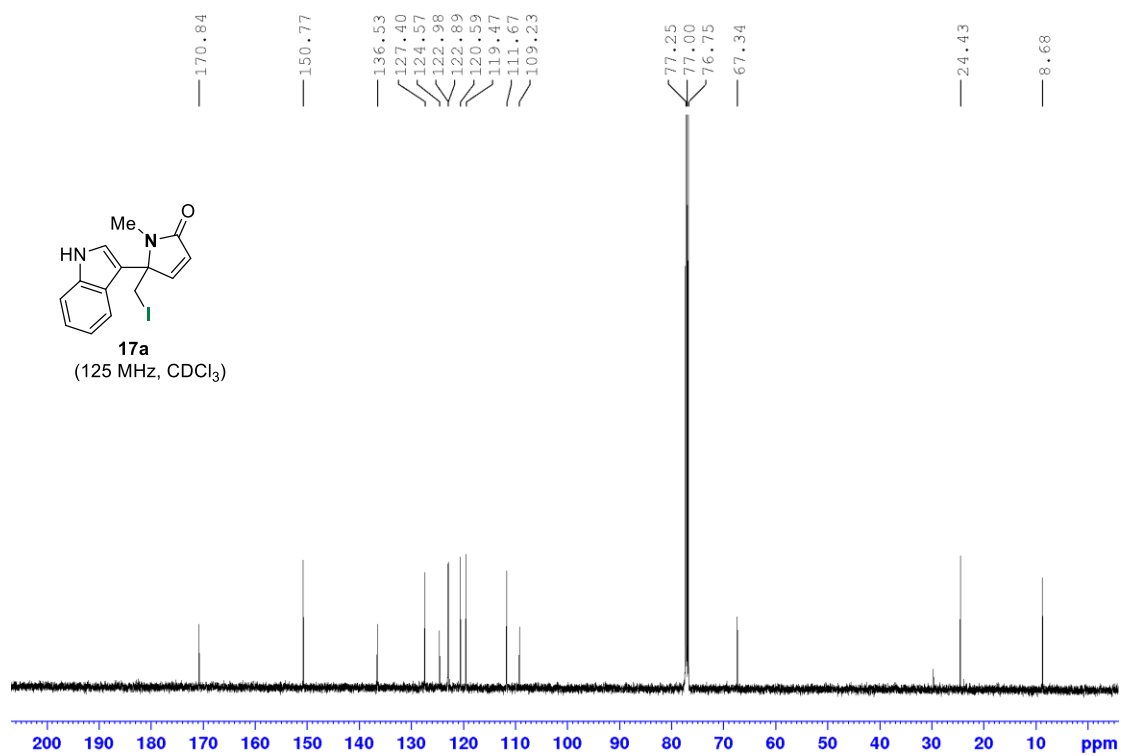
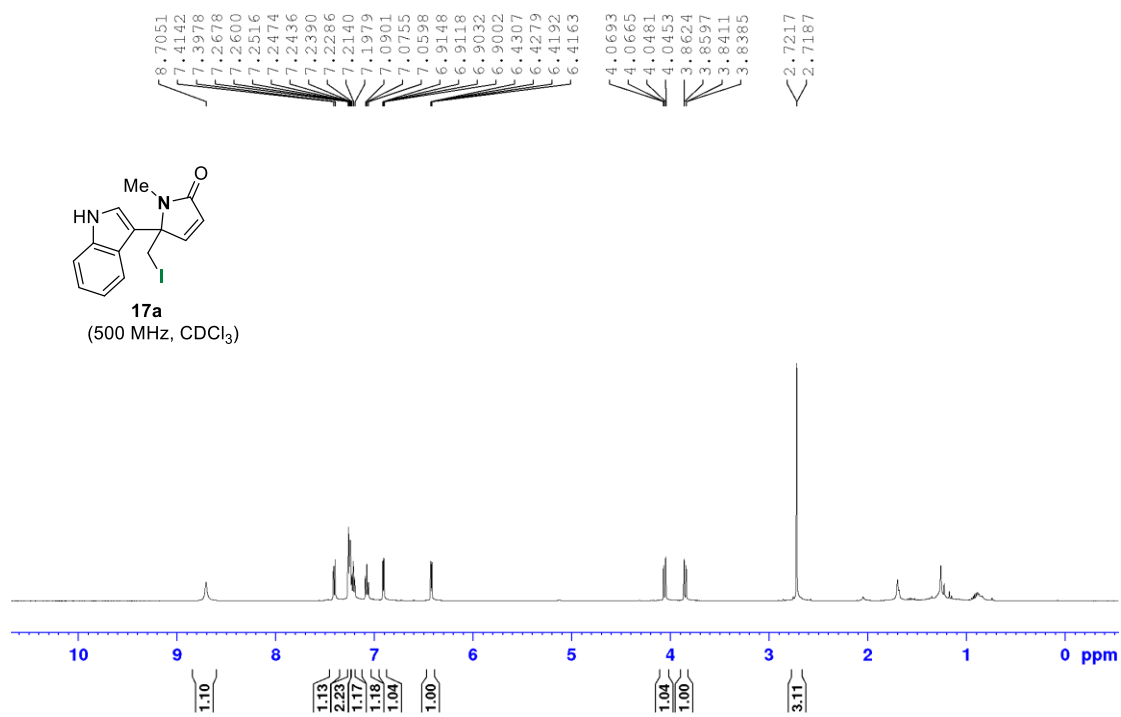


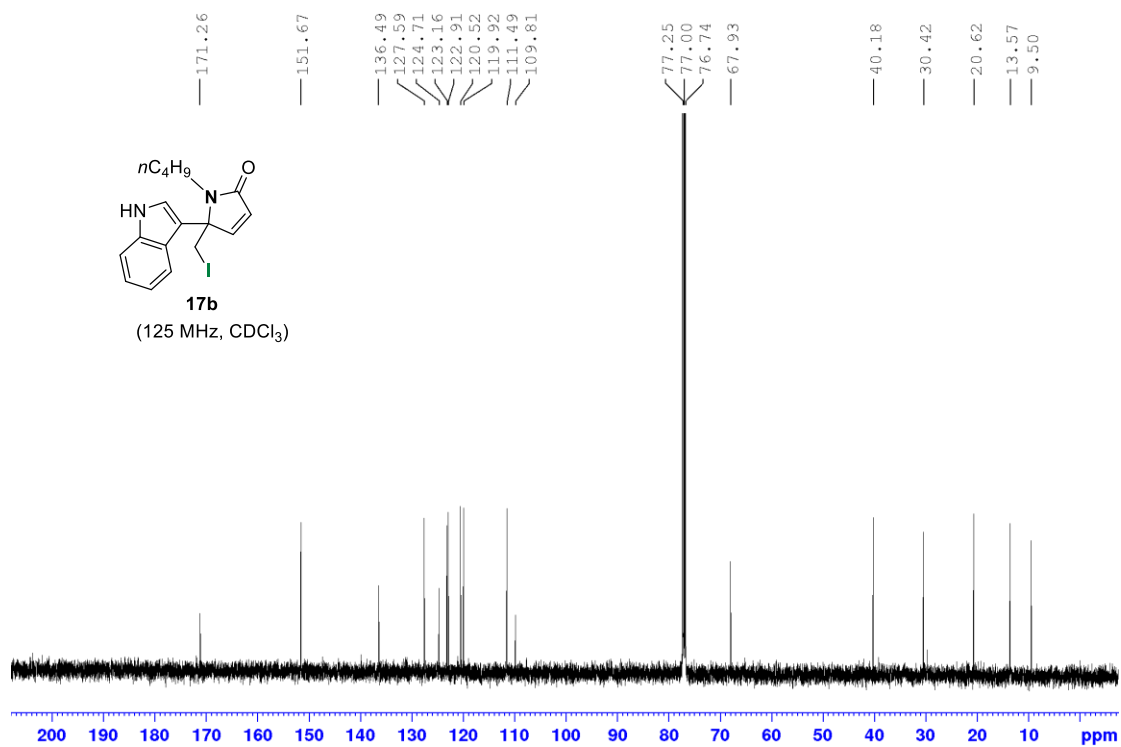
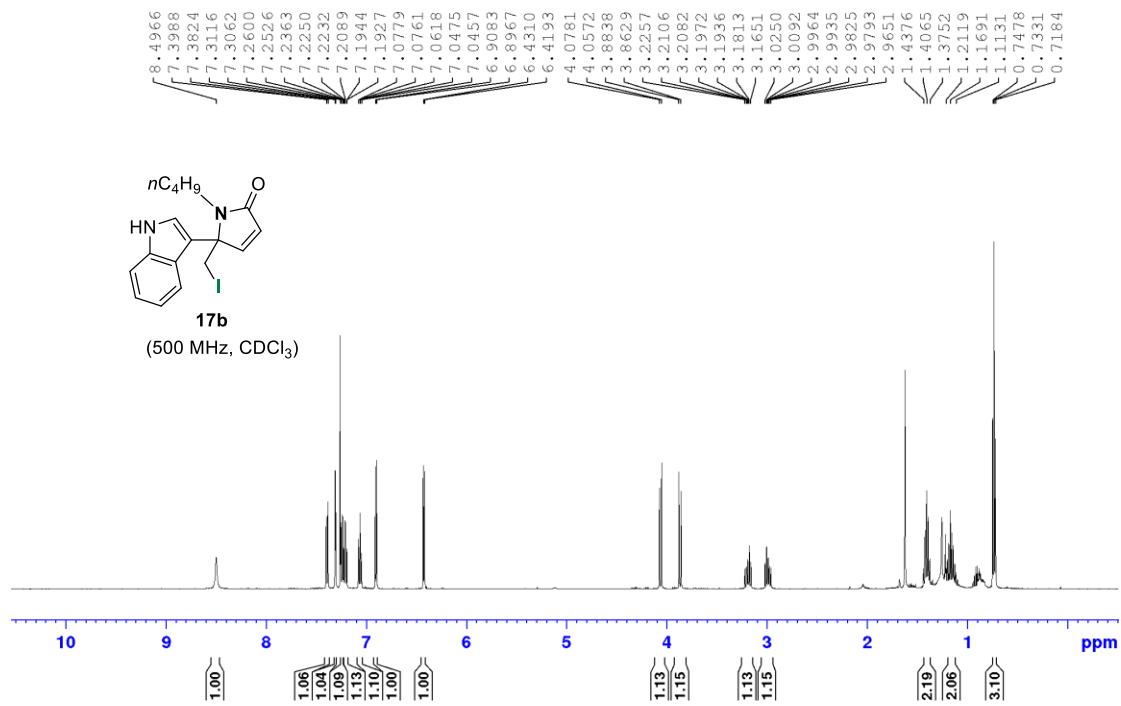


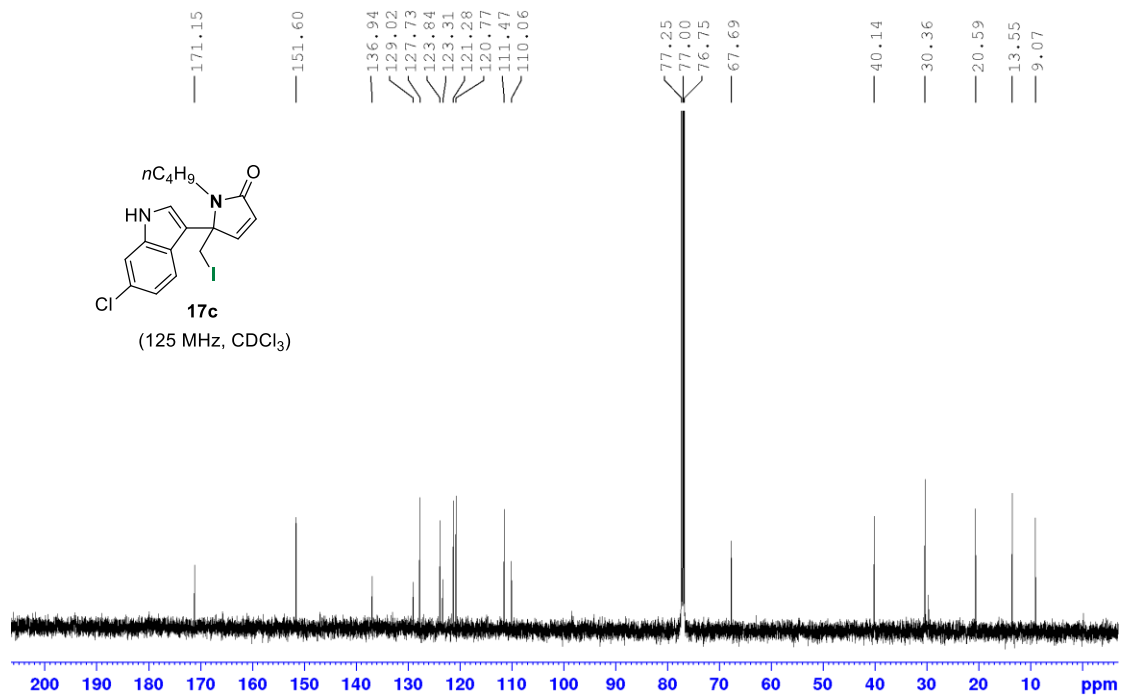
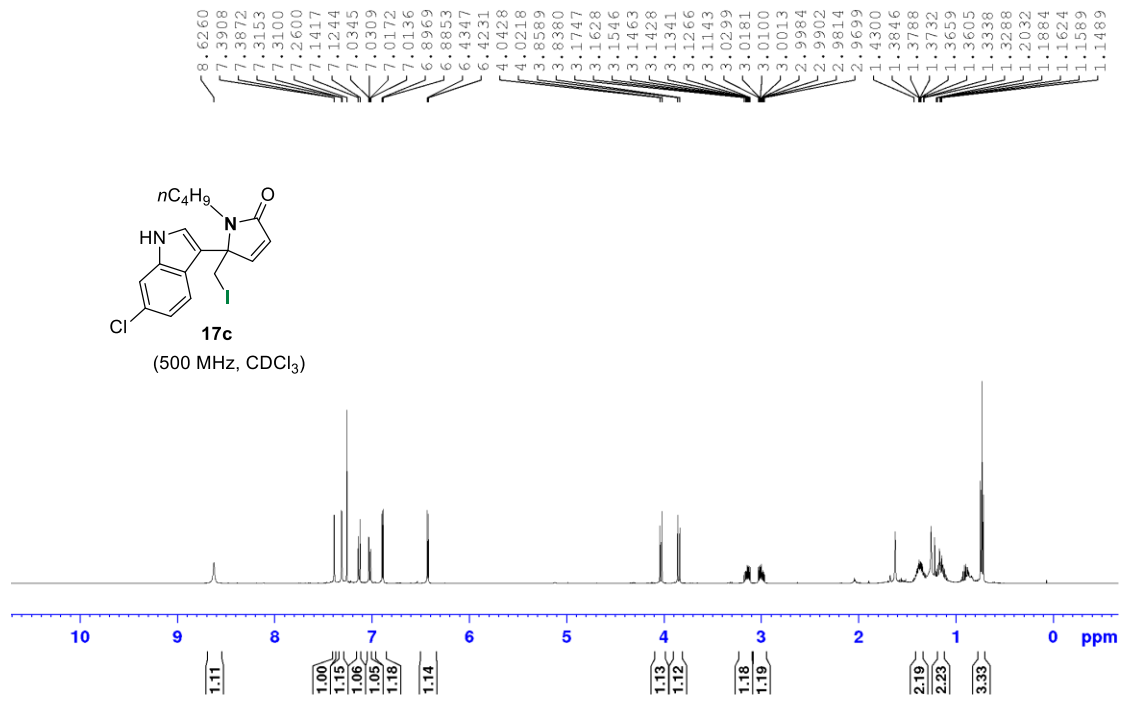




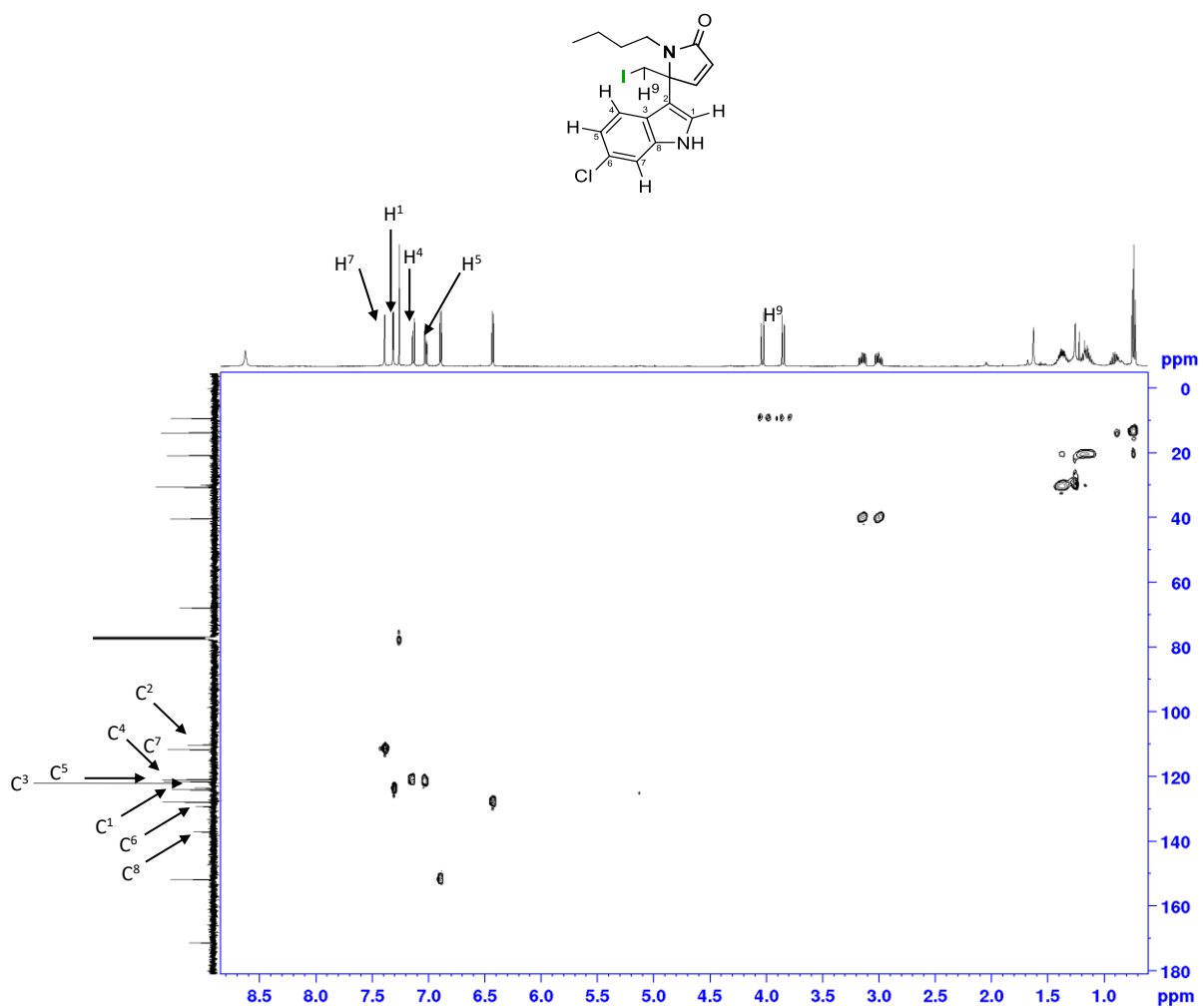




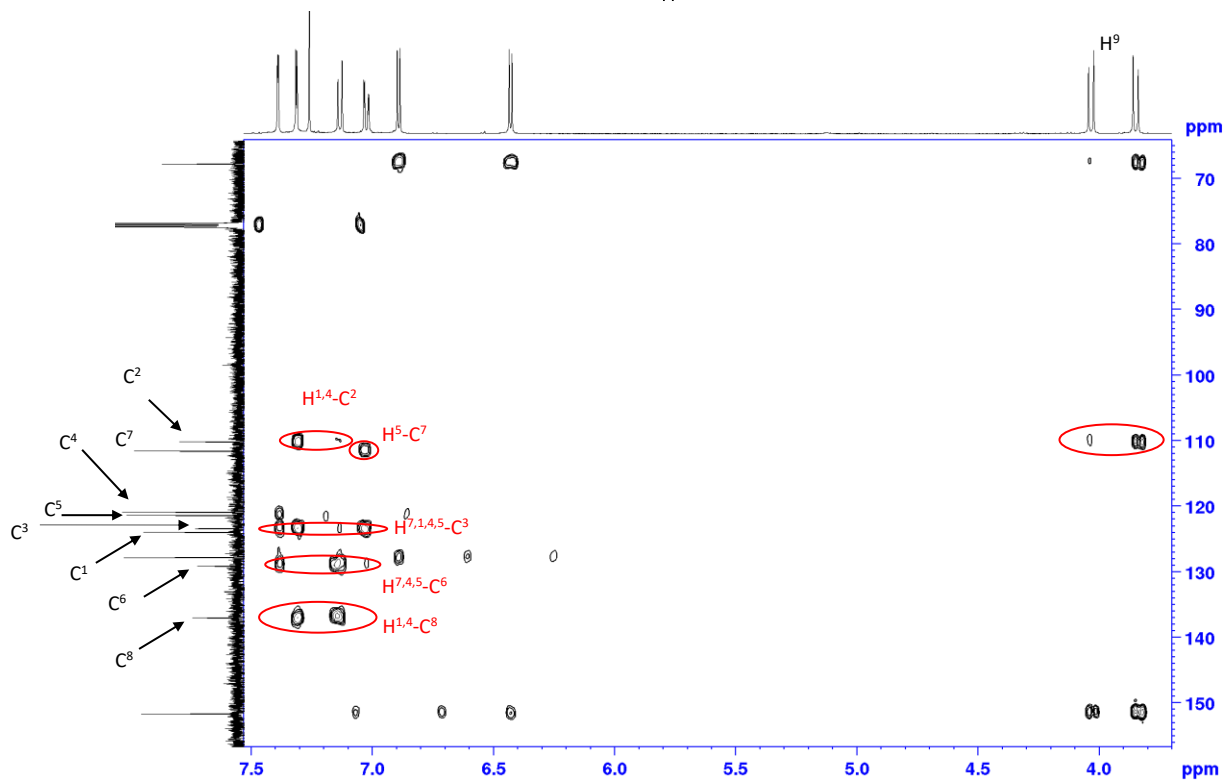
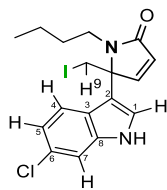


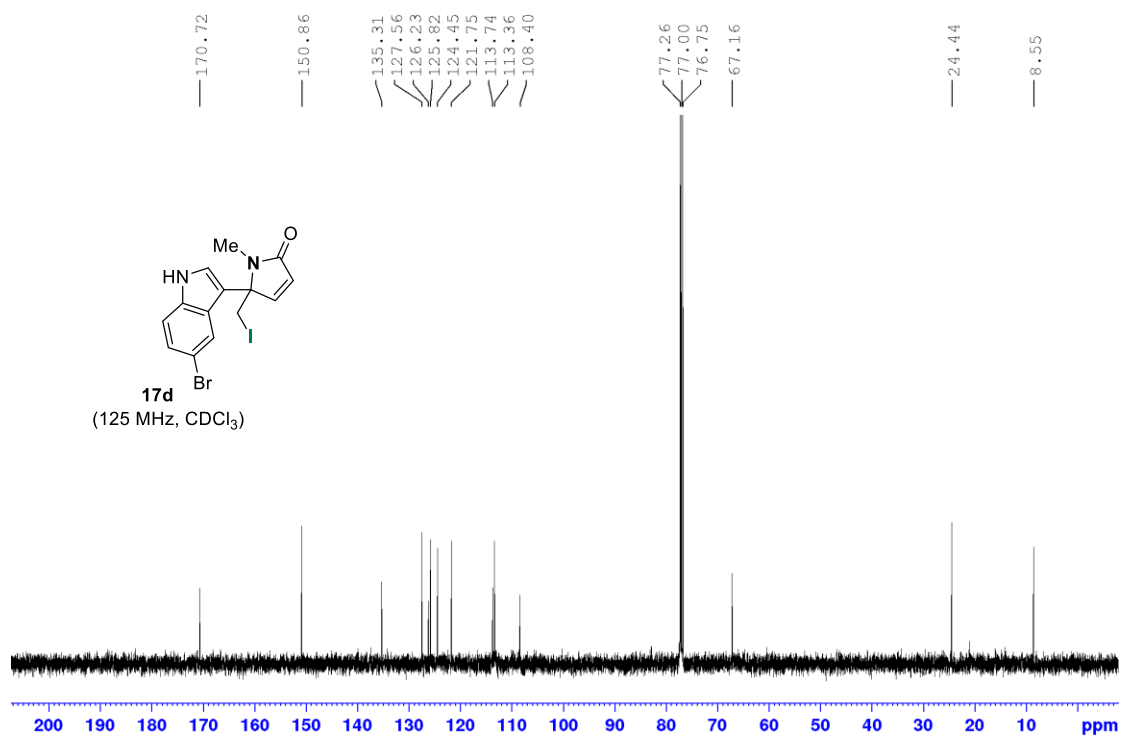
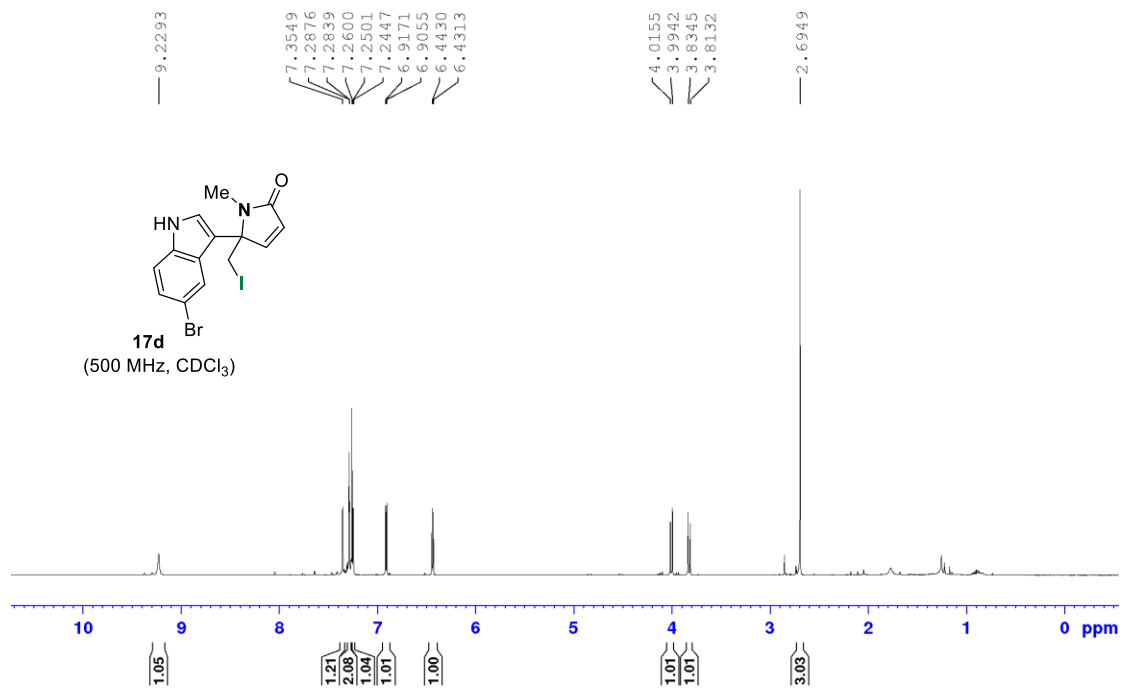


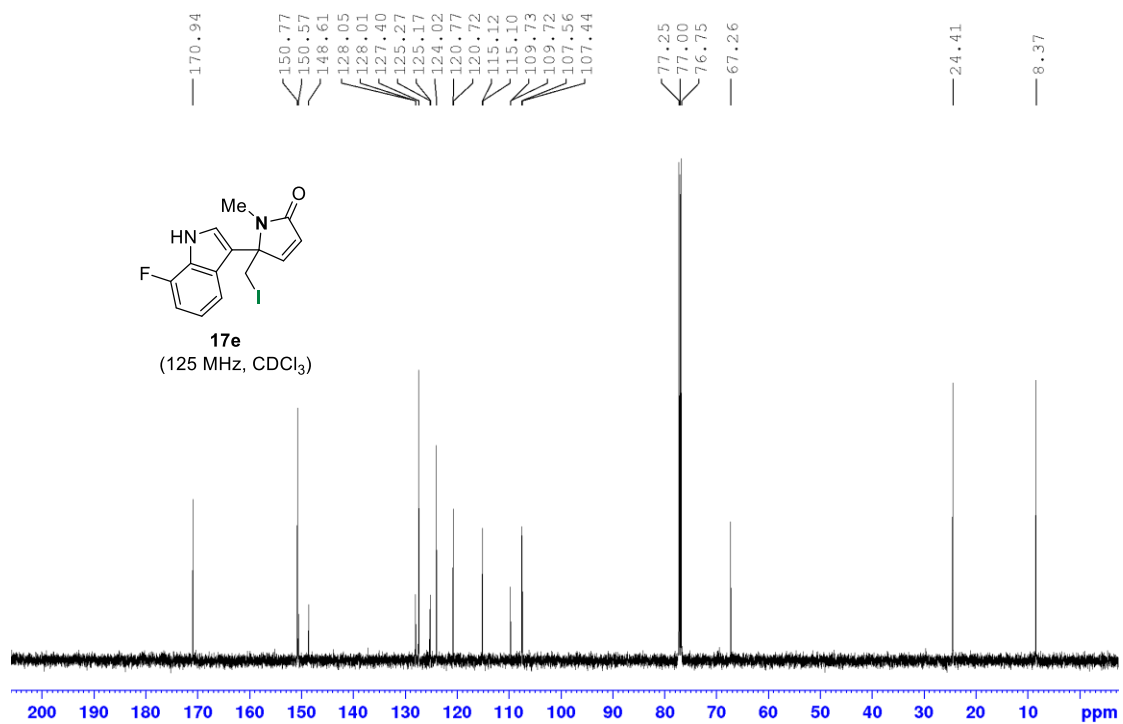
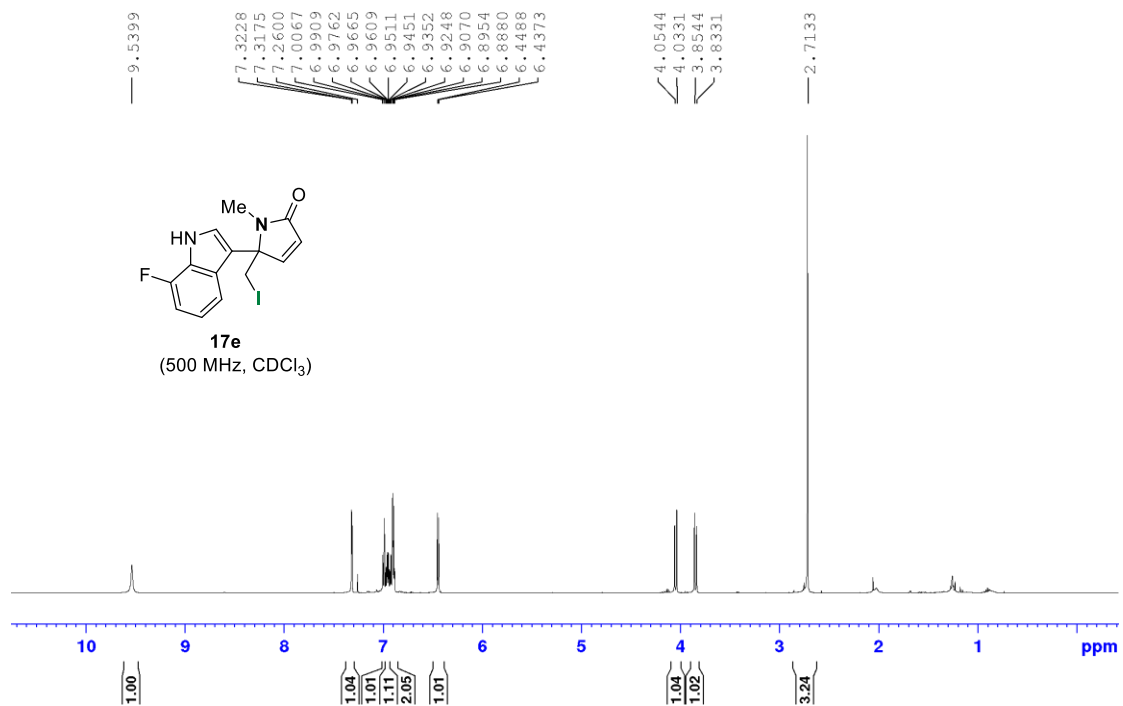
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 17c

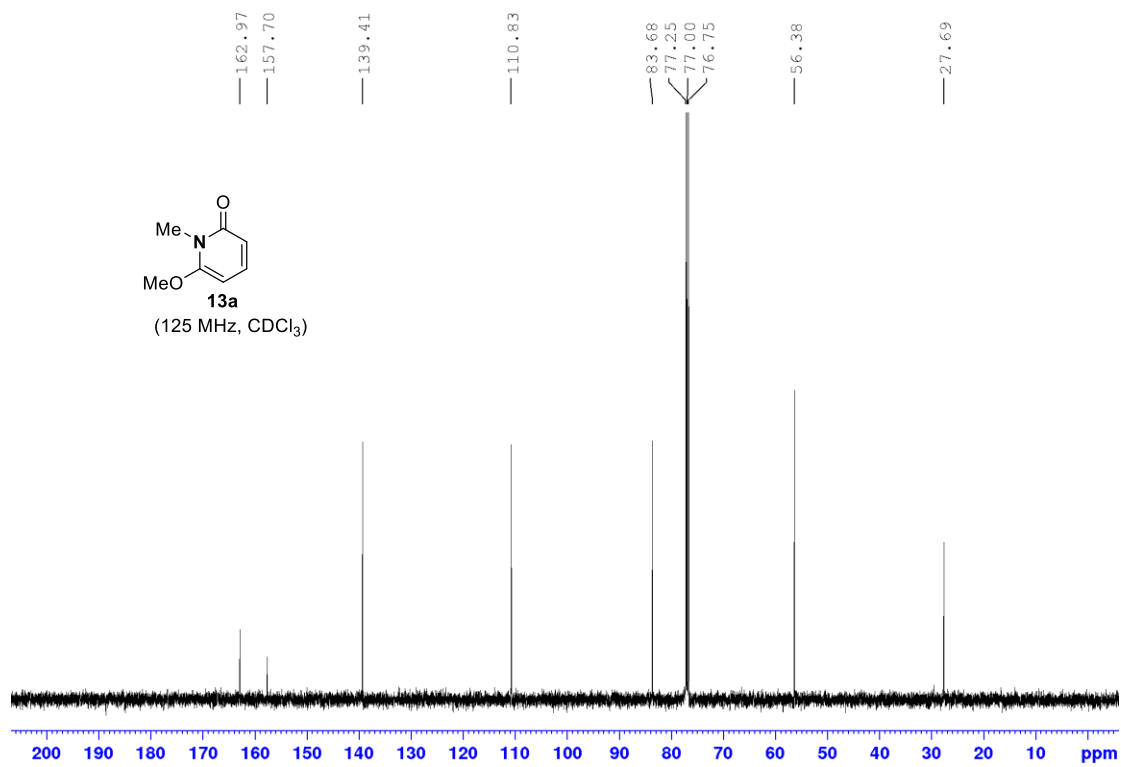
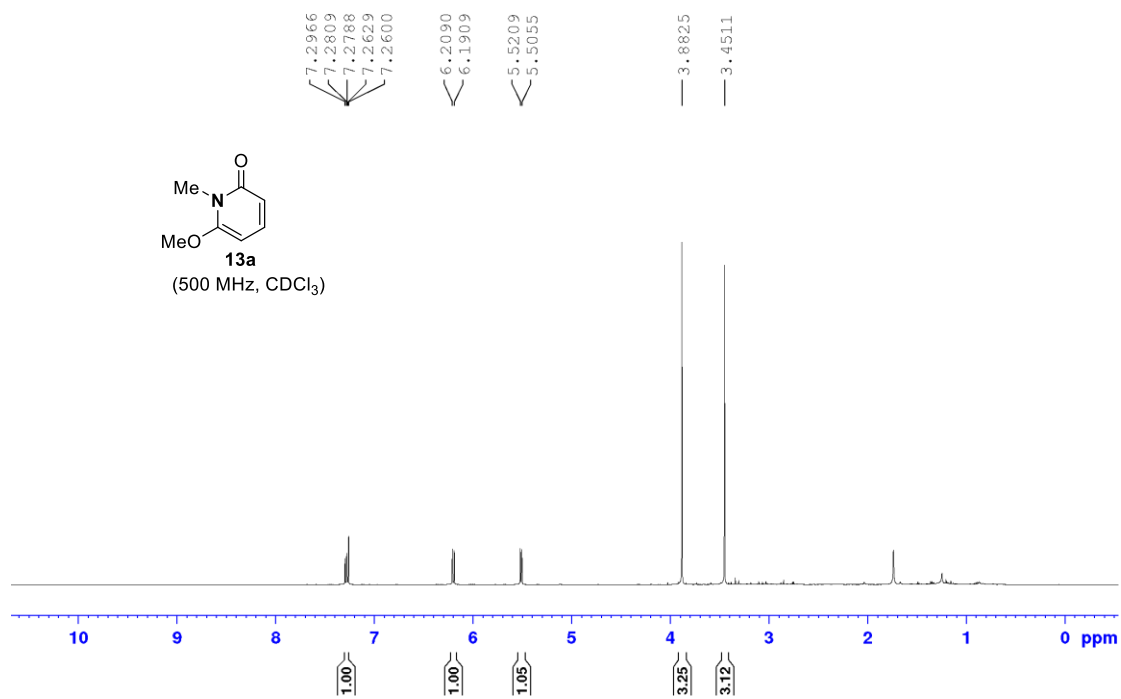


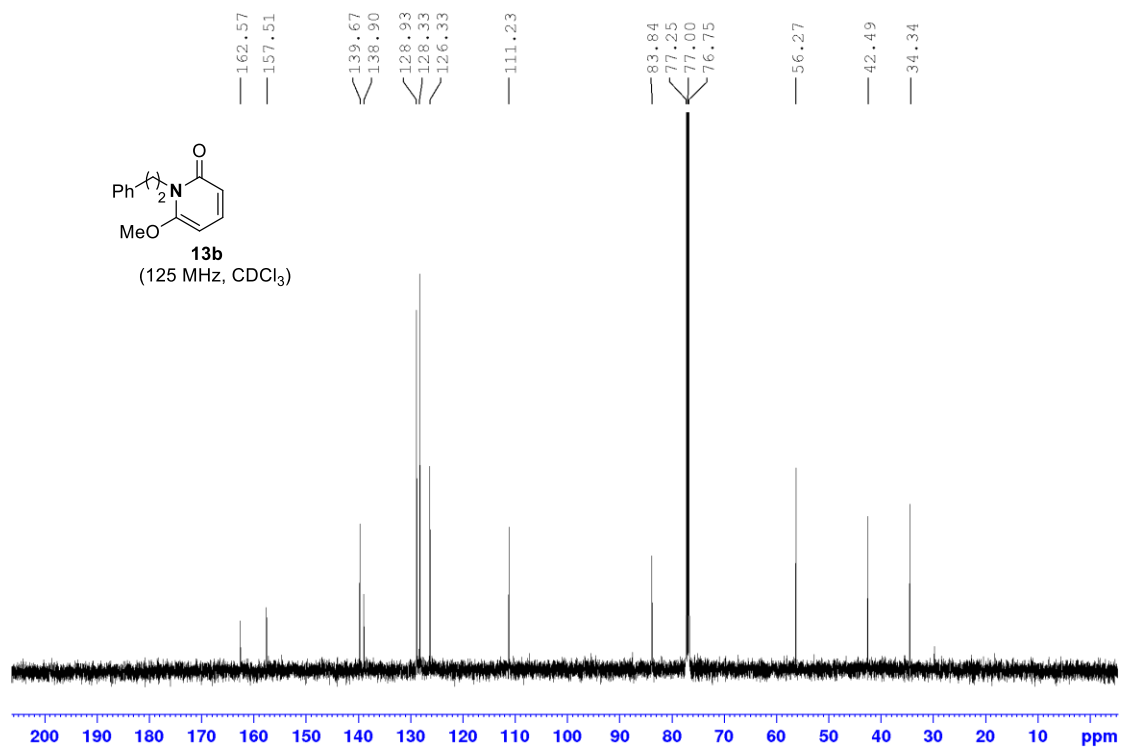
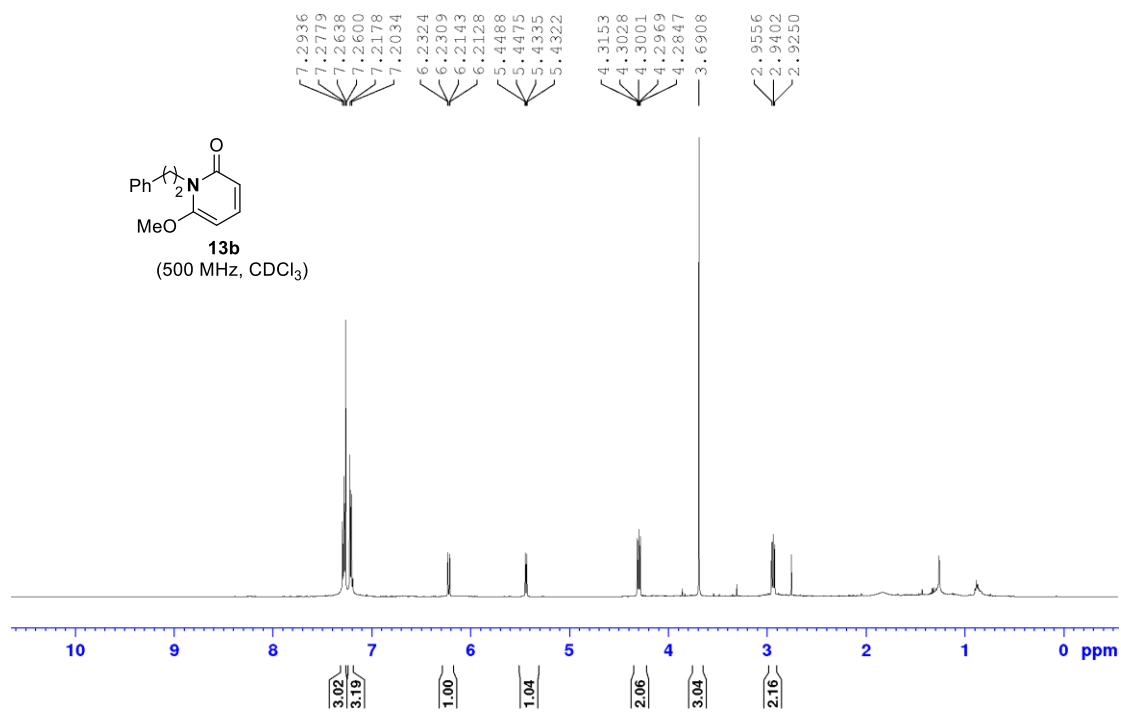
Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 17c

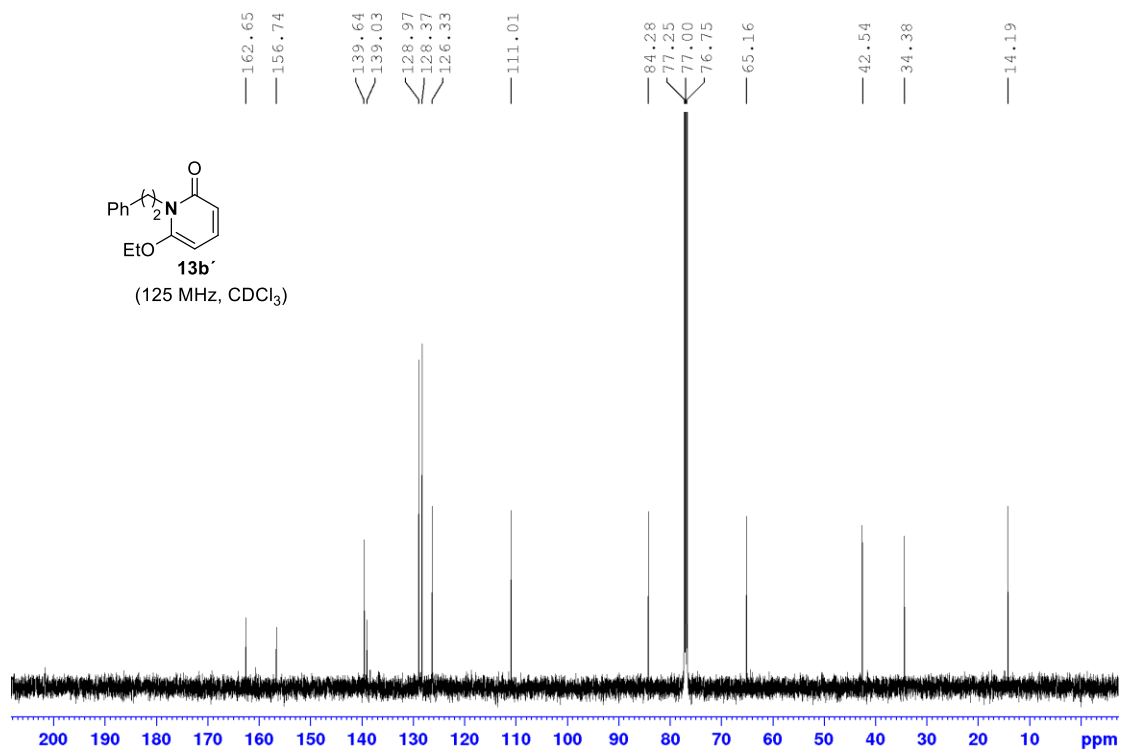
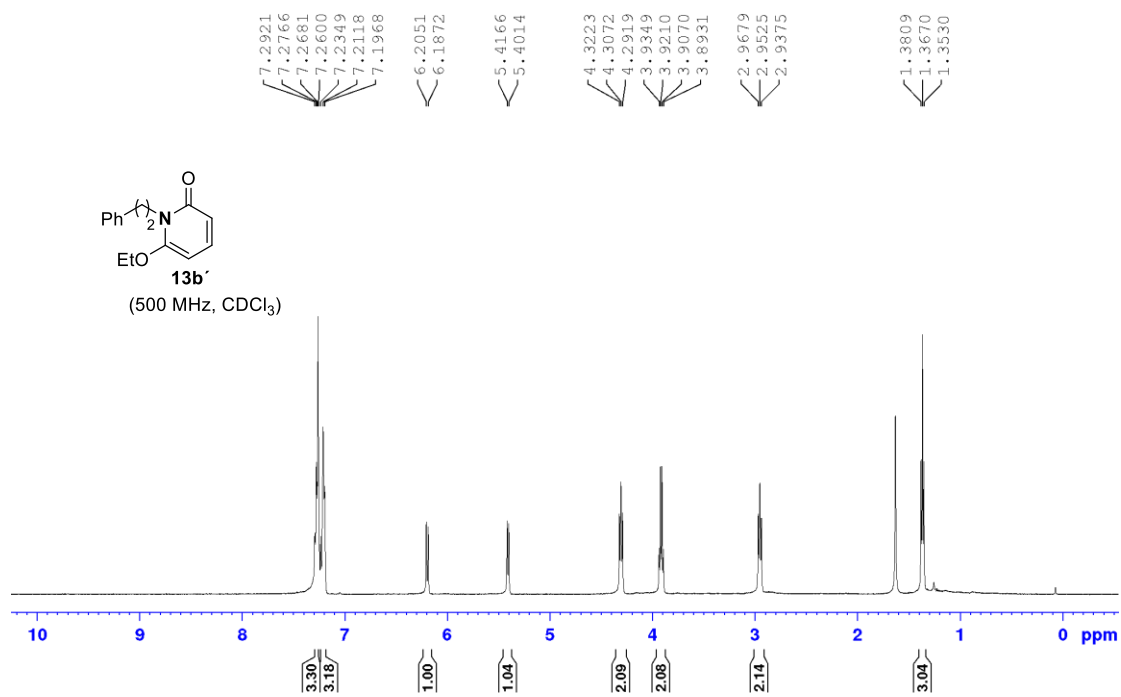


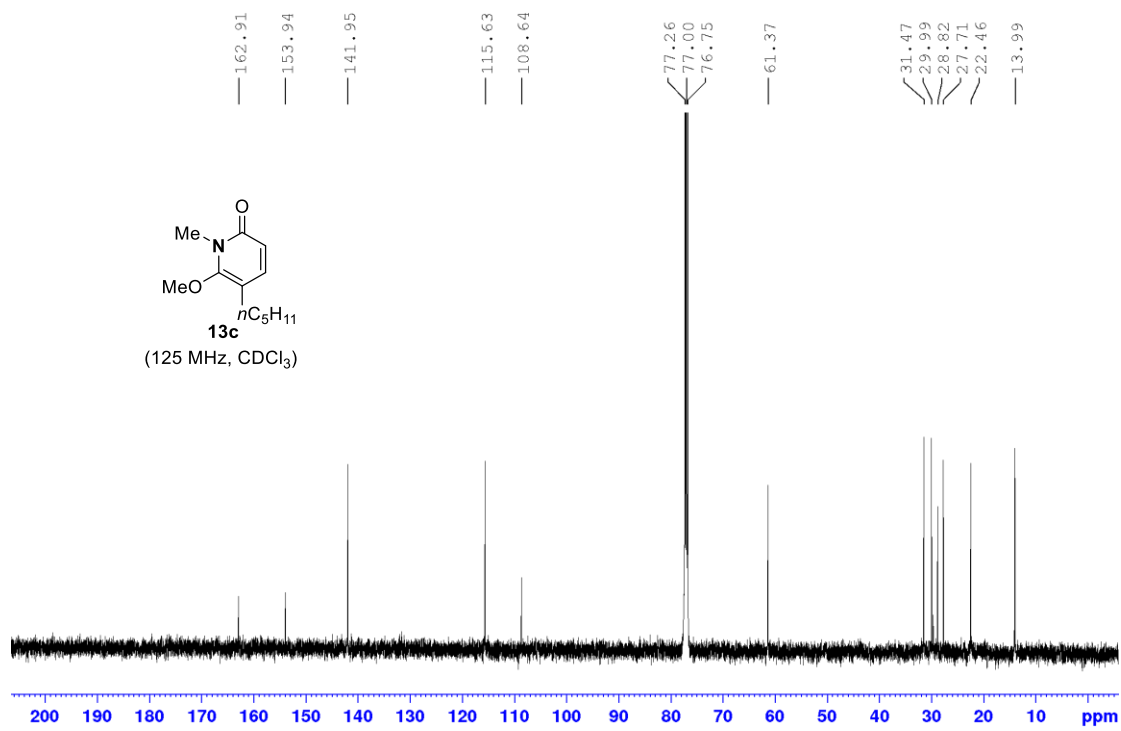
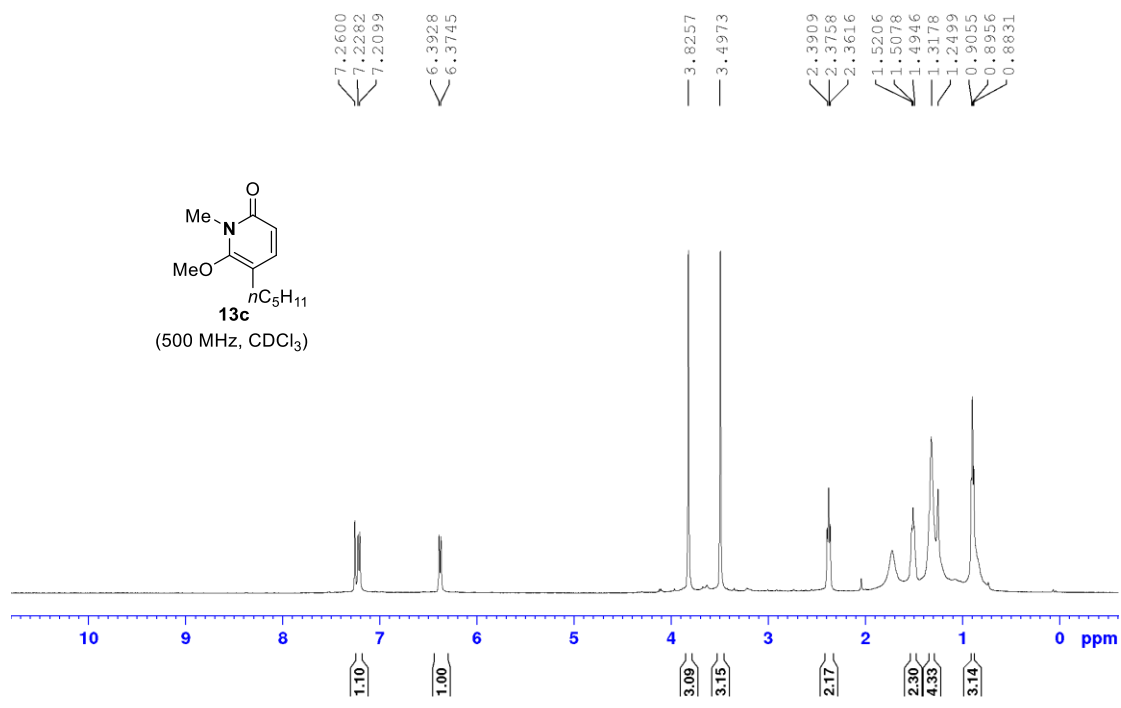


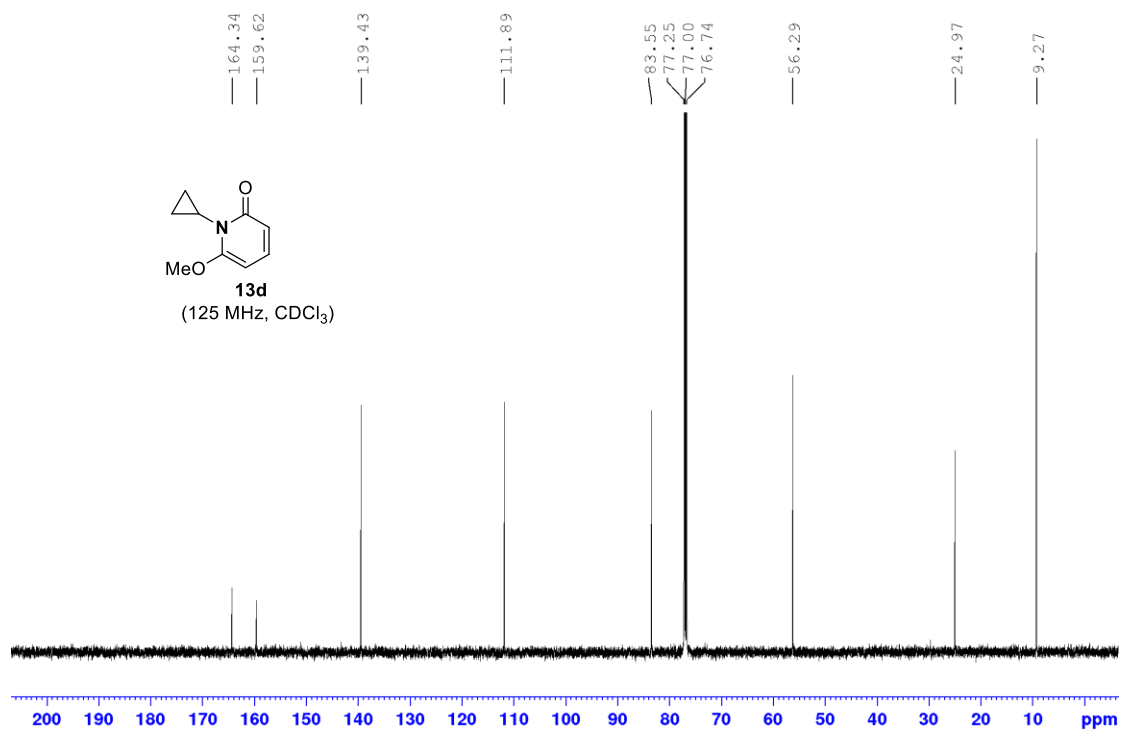
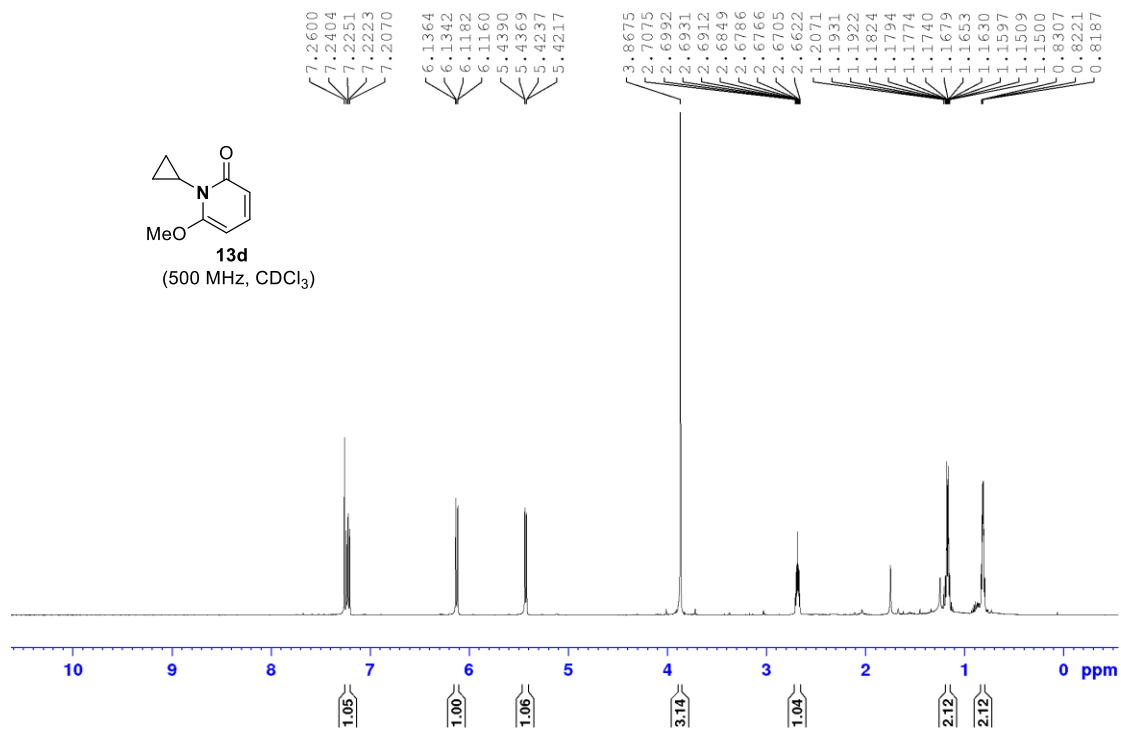


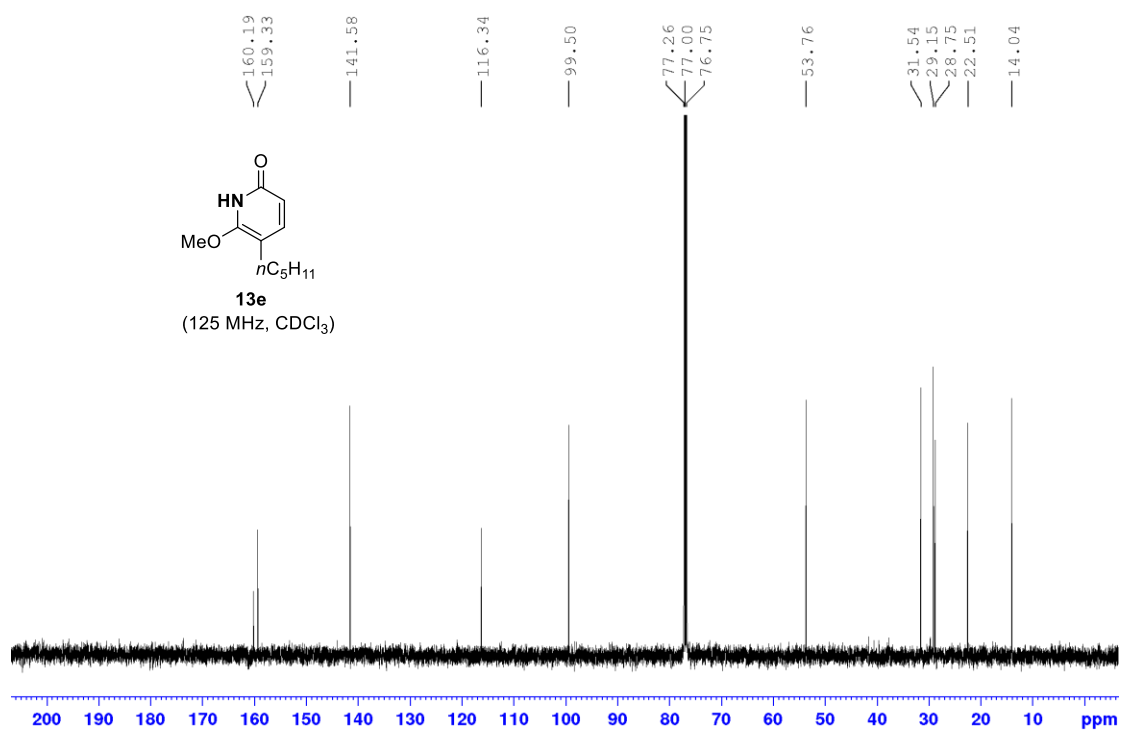
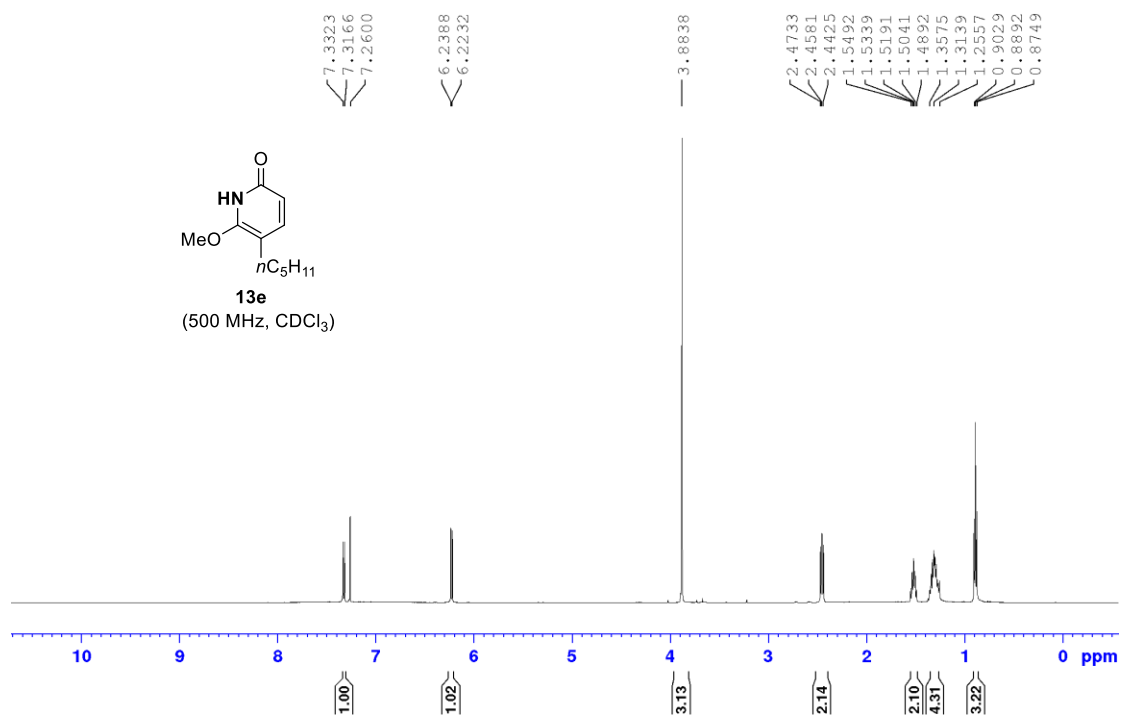


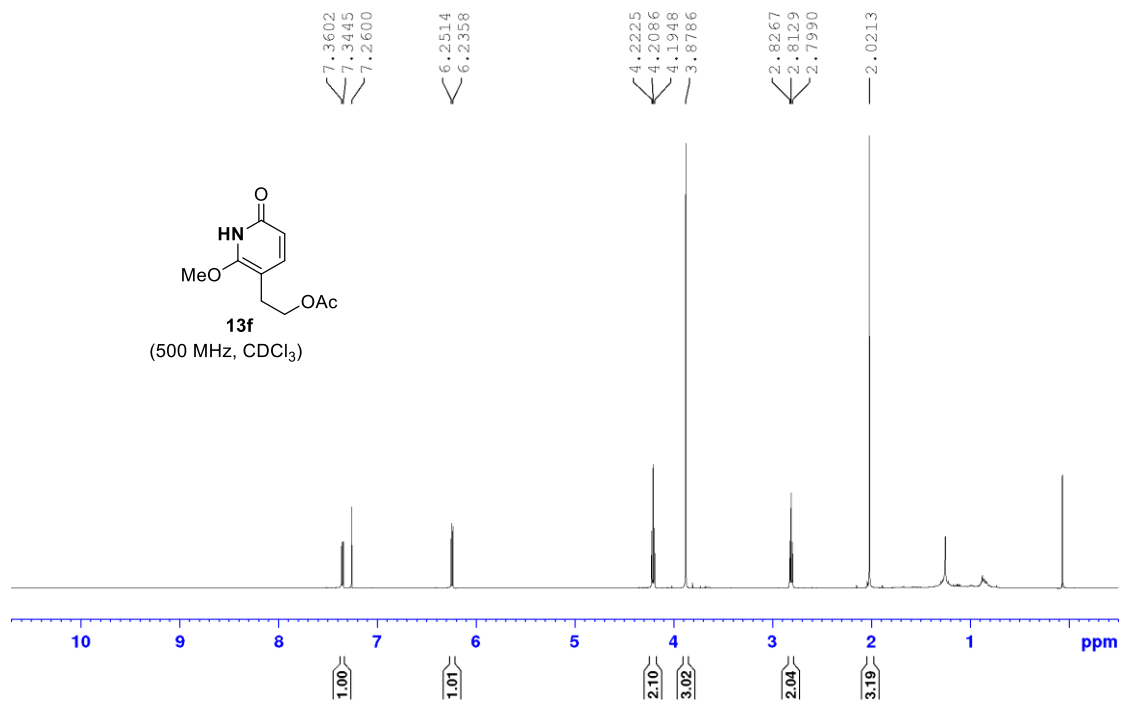


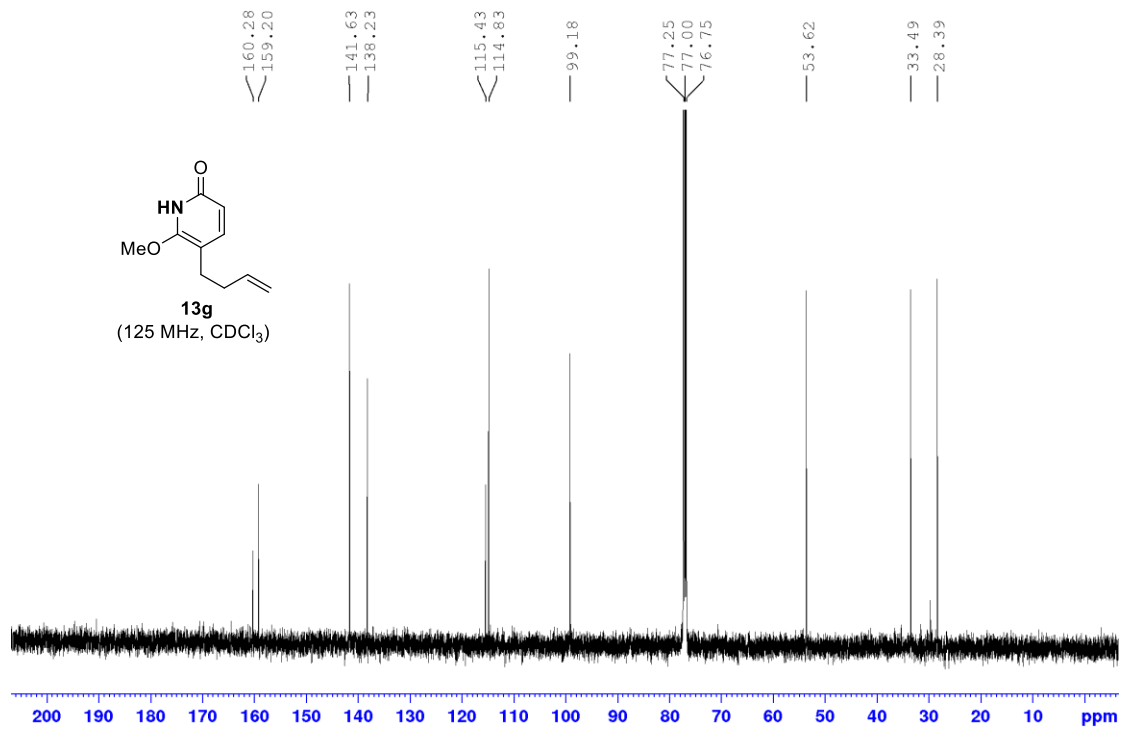
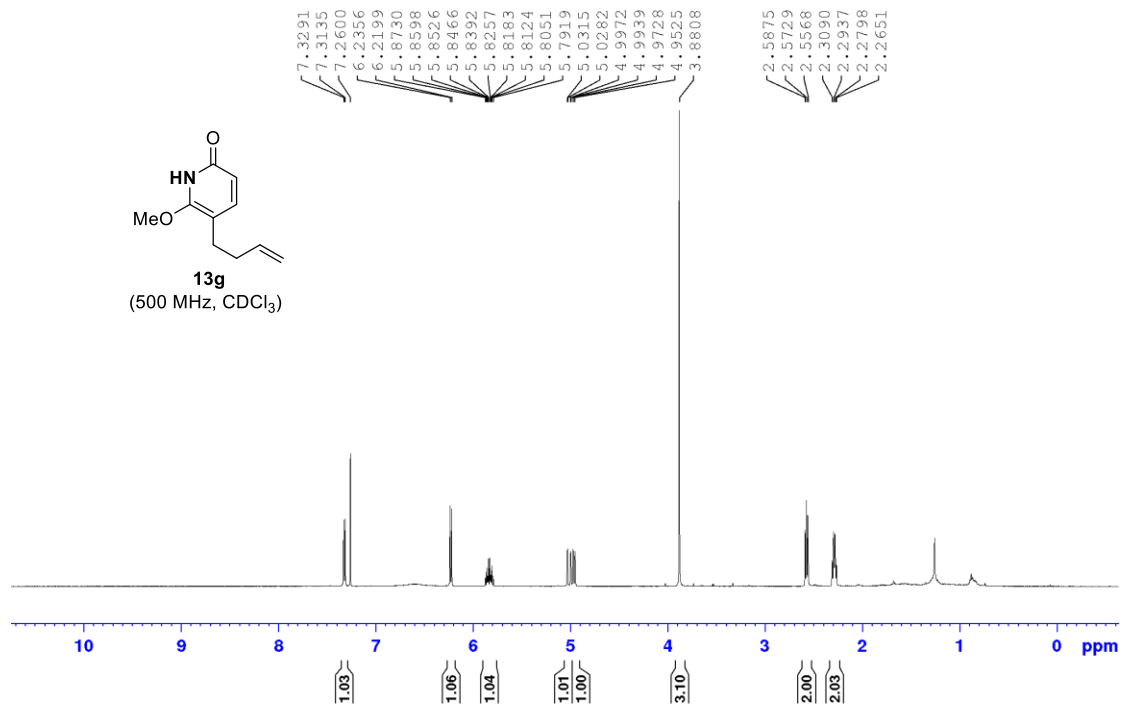


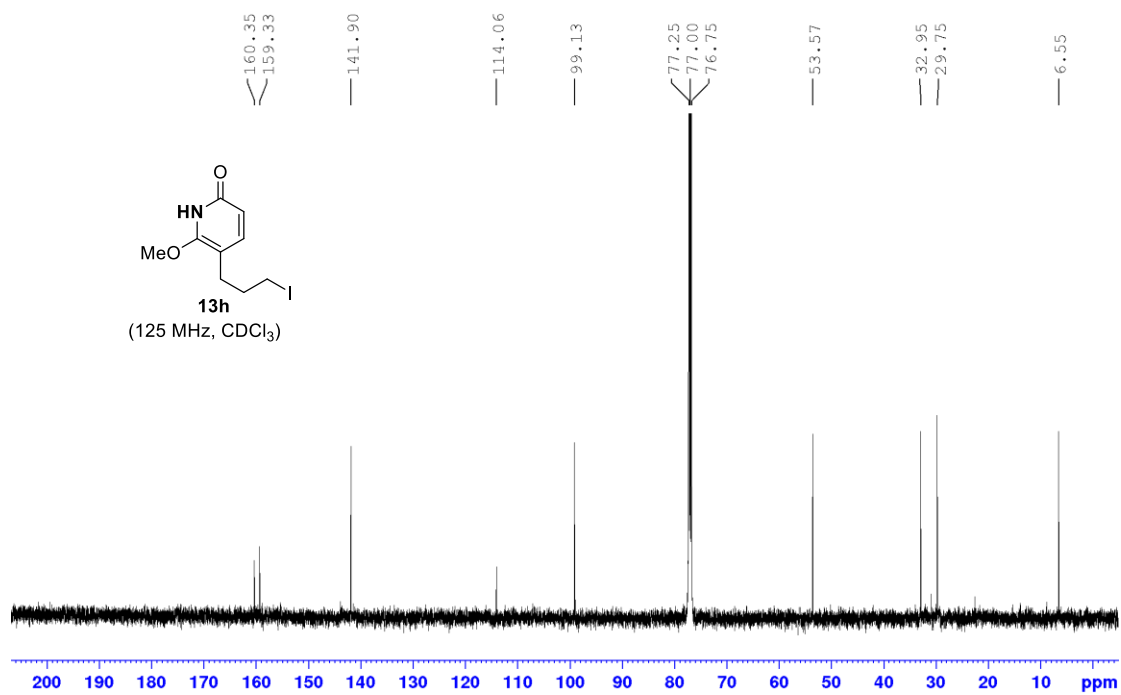
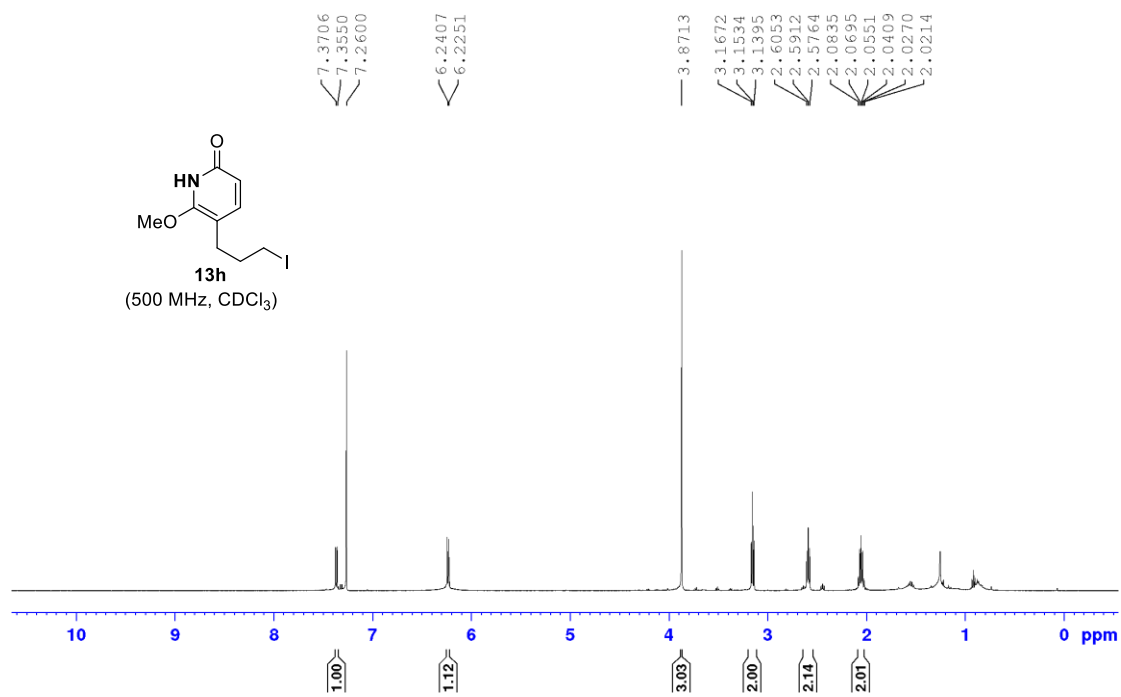


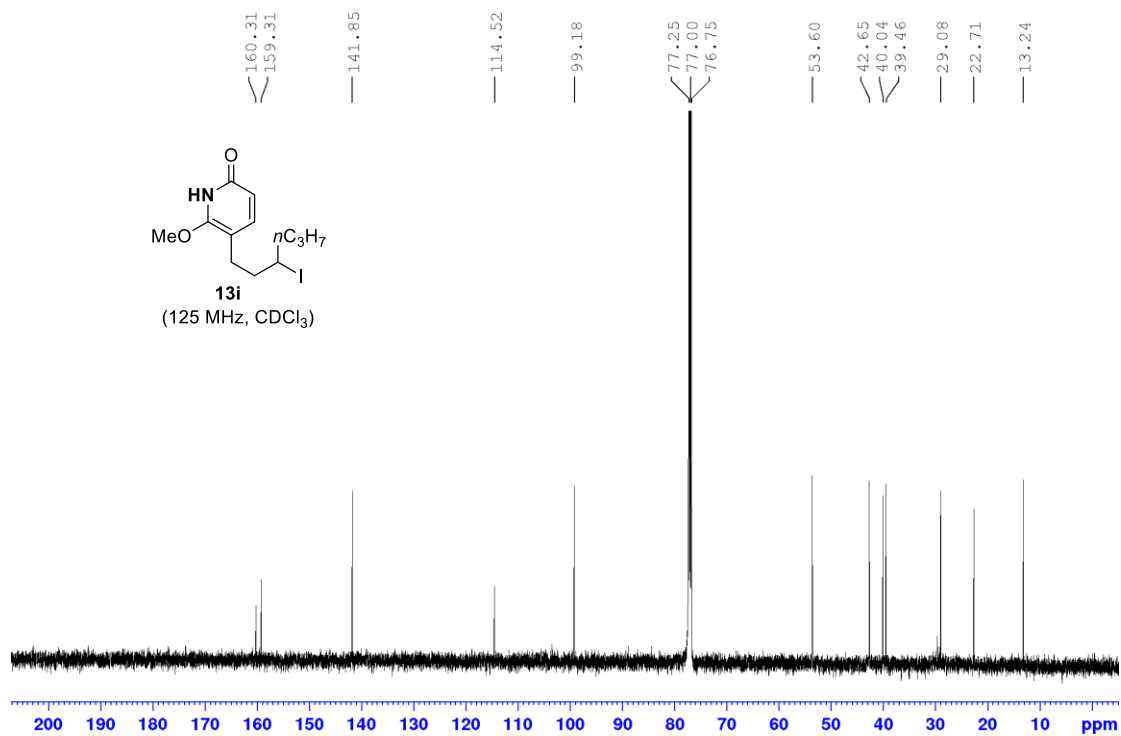
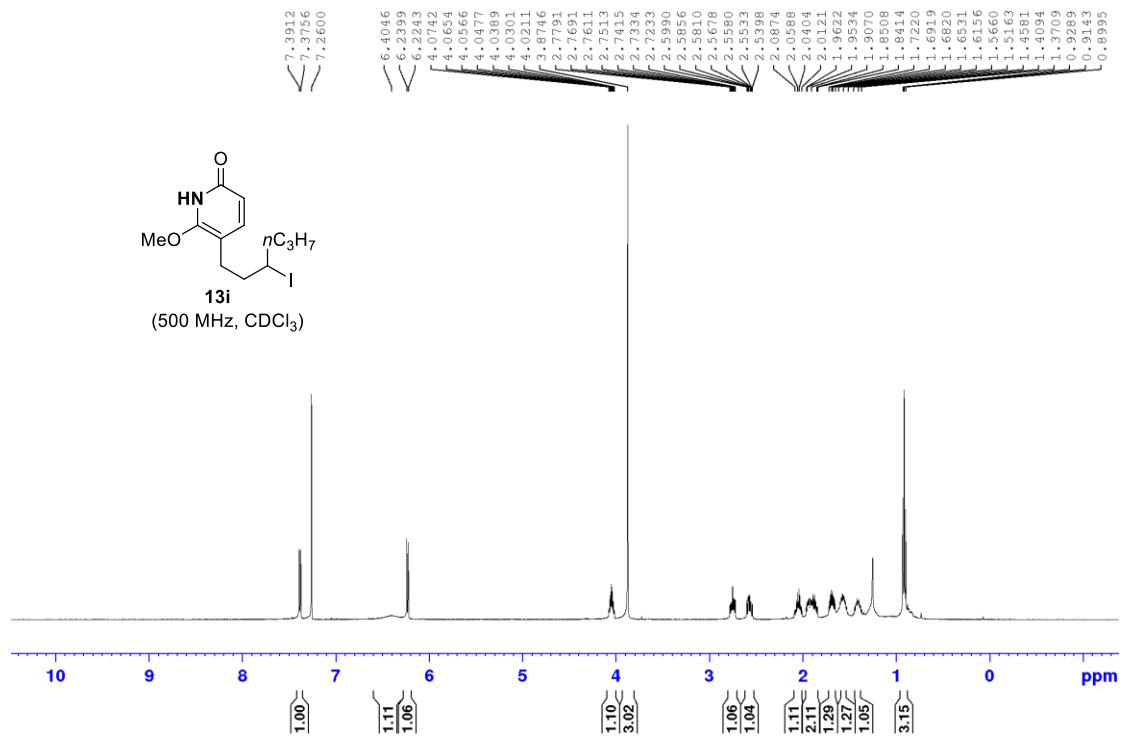


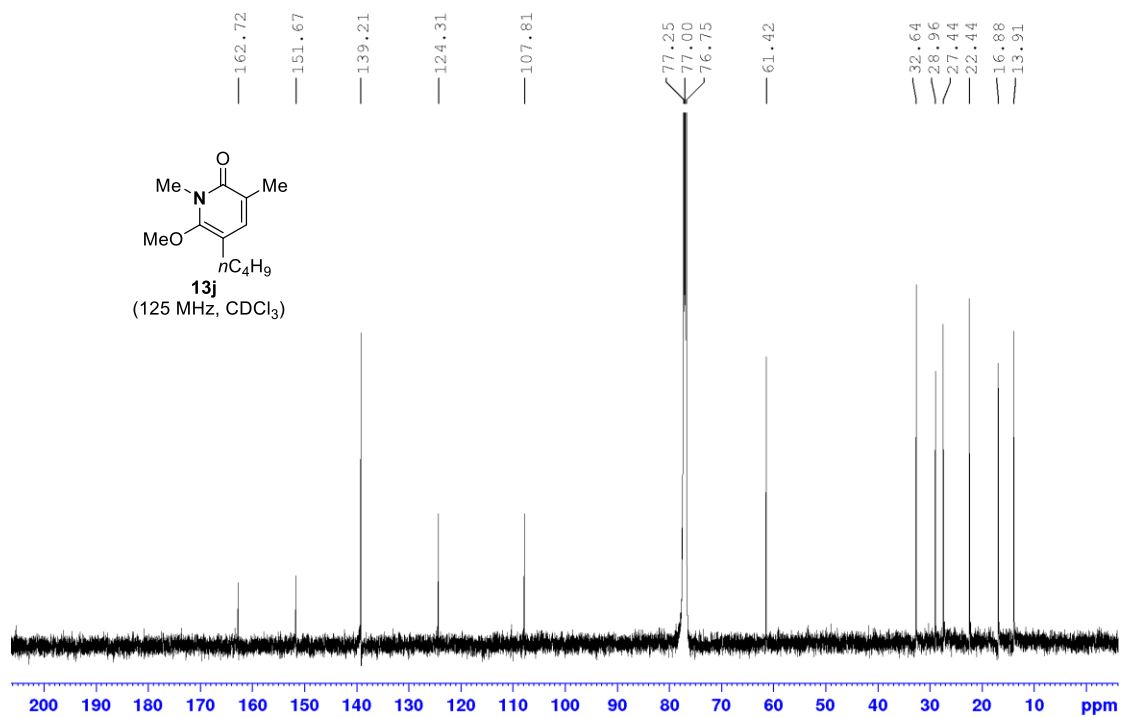
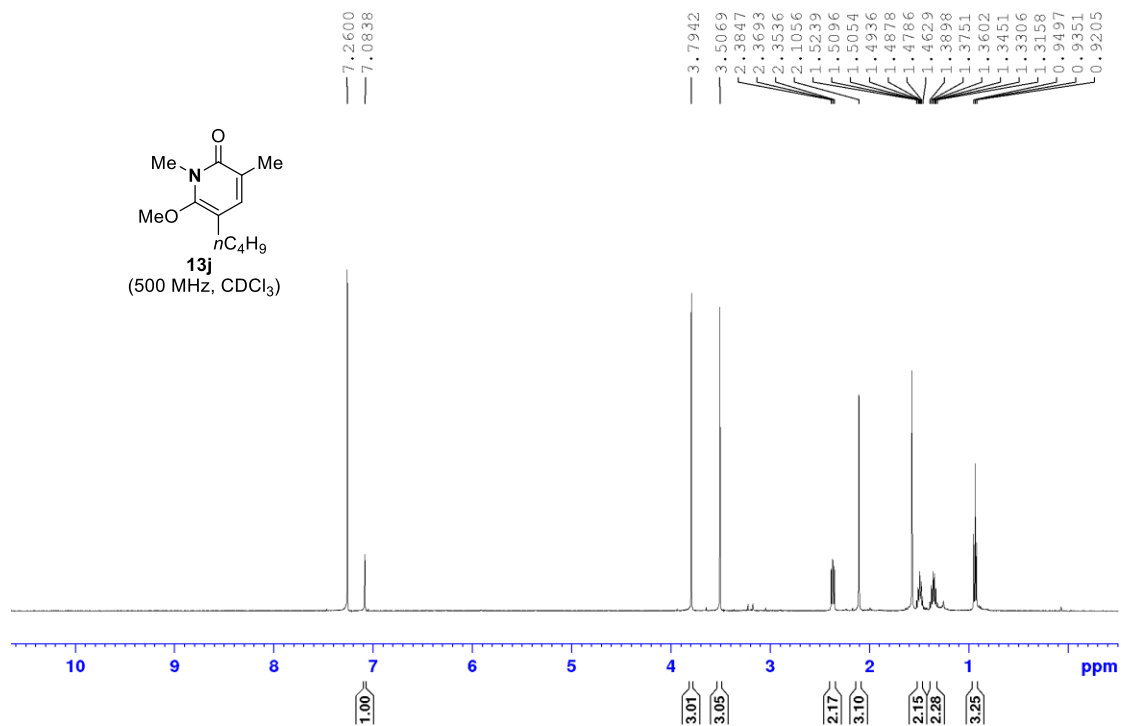


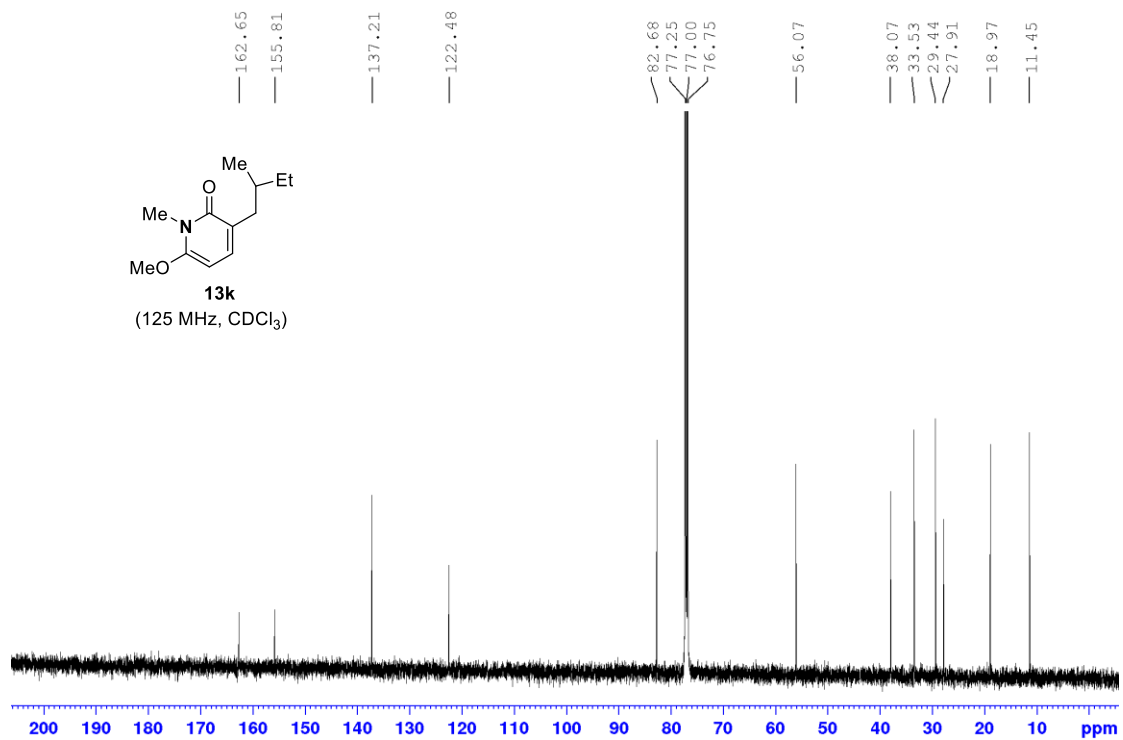
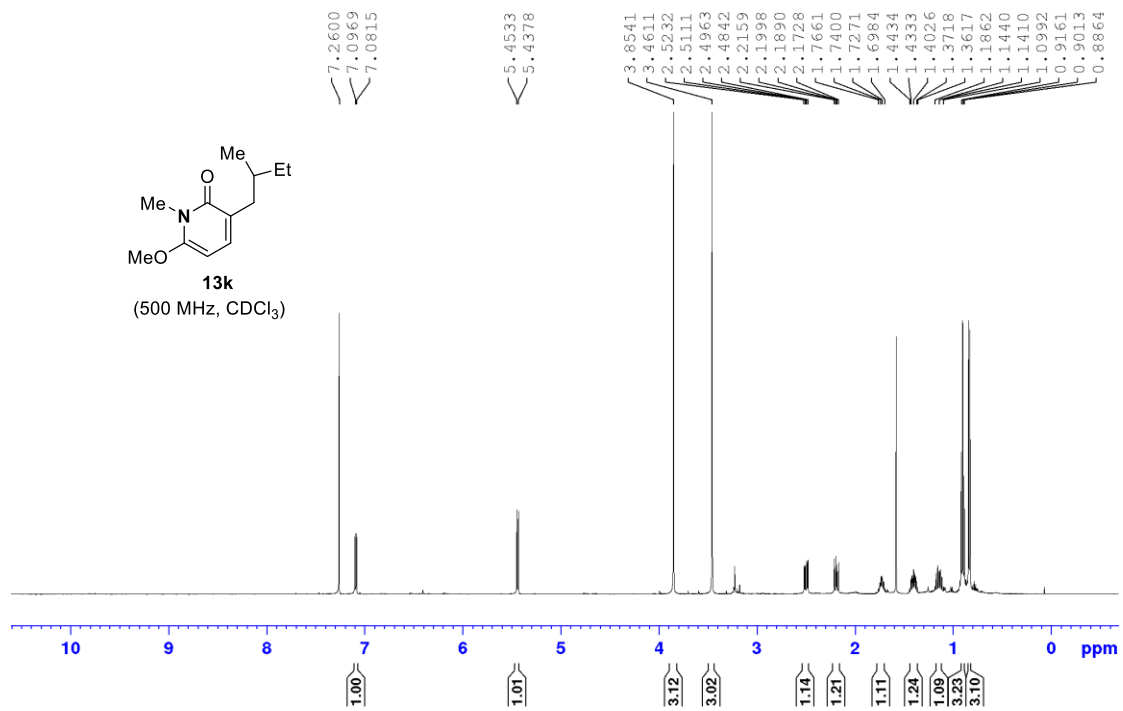


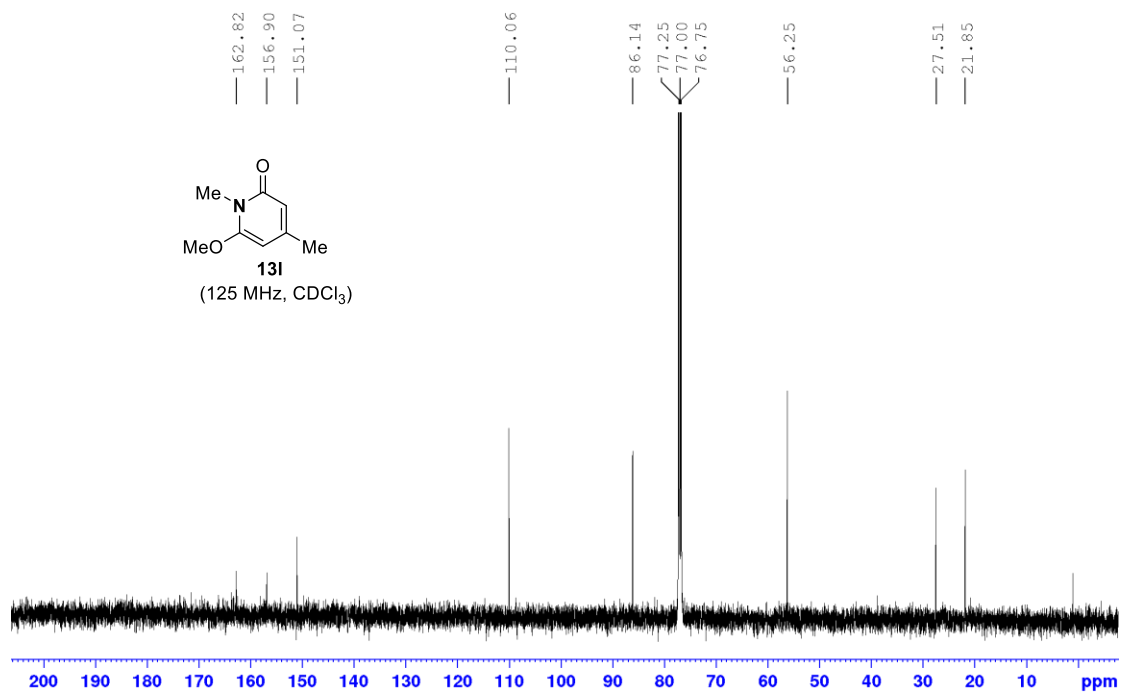
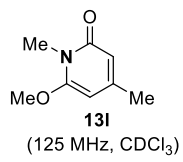
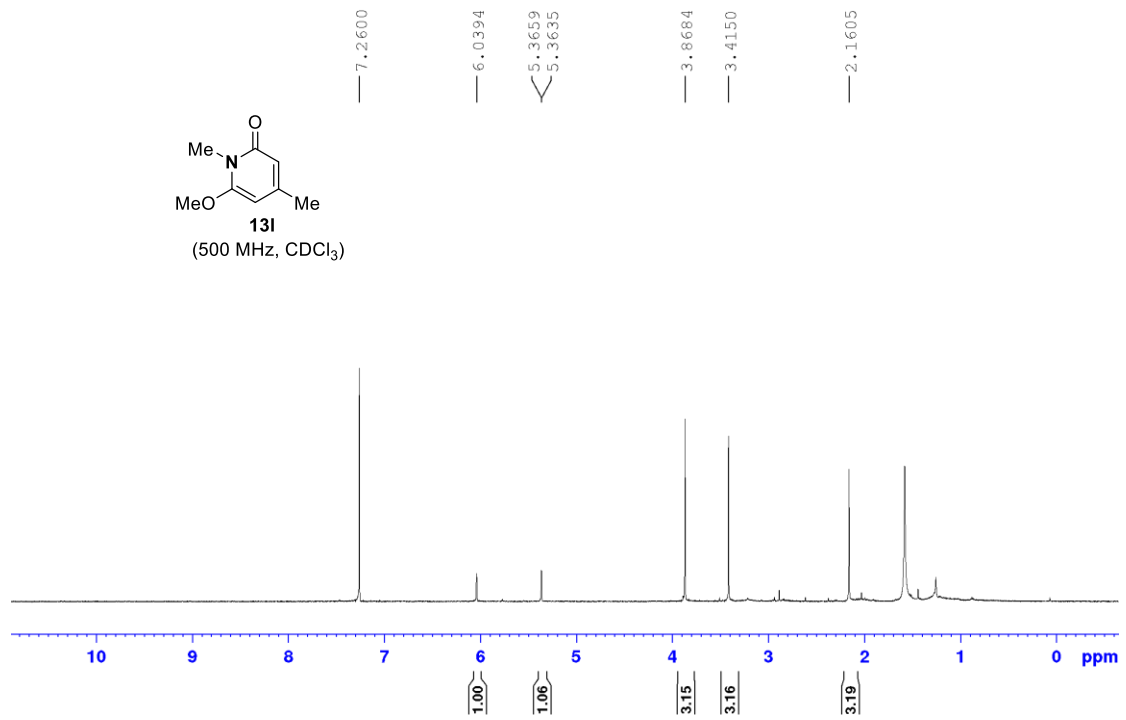
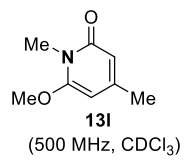


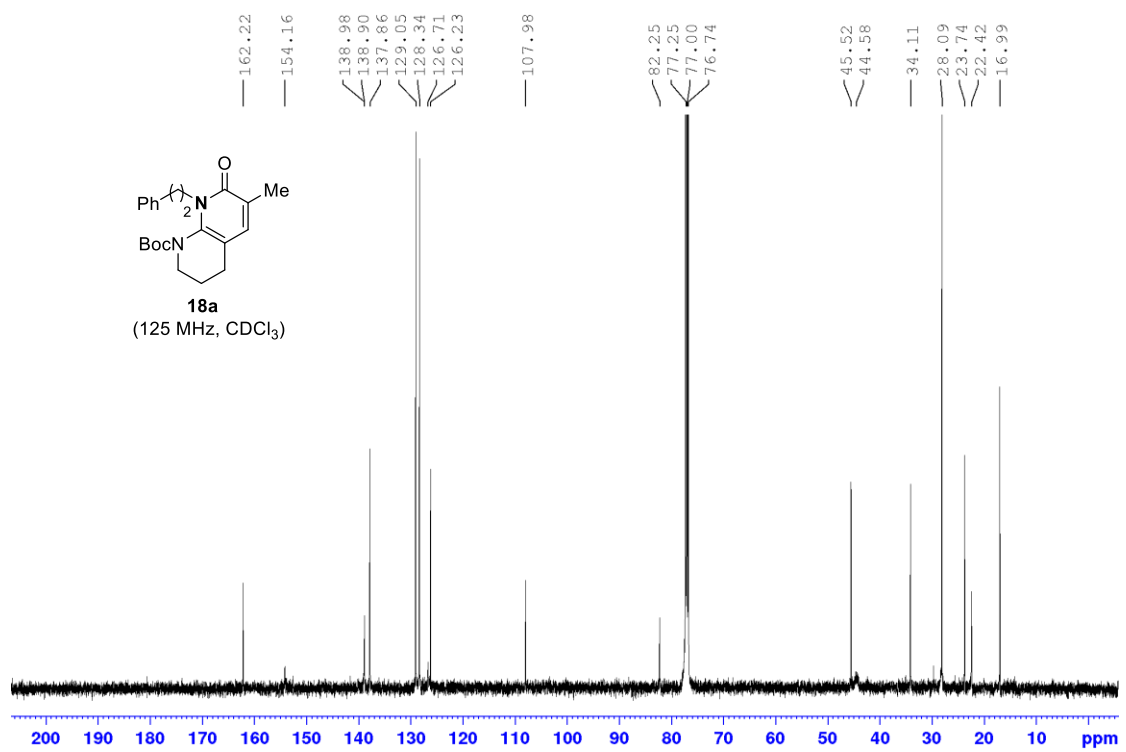
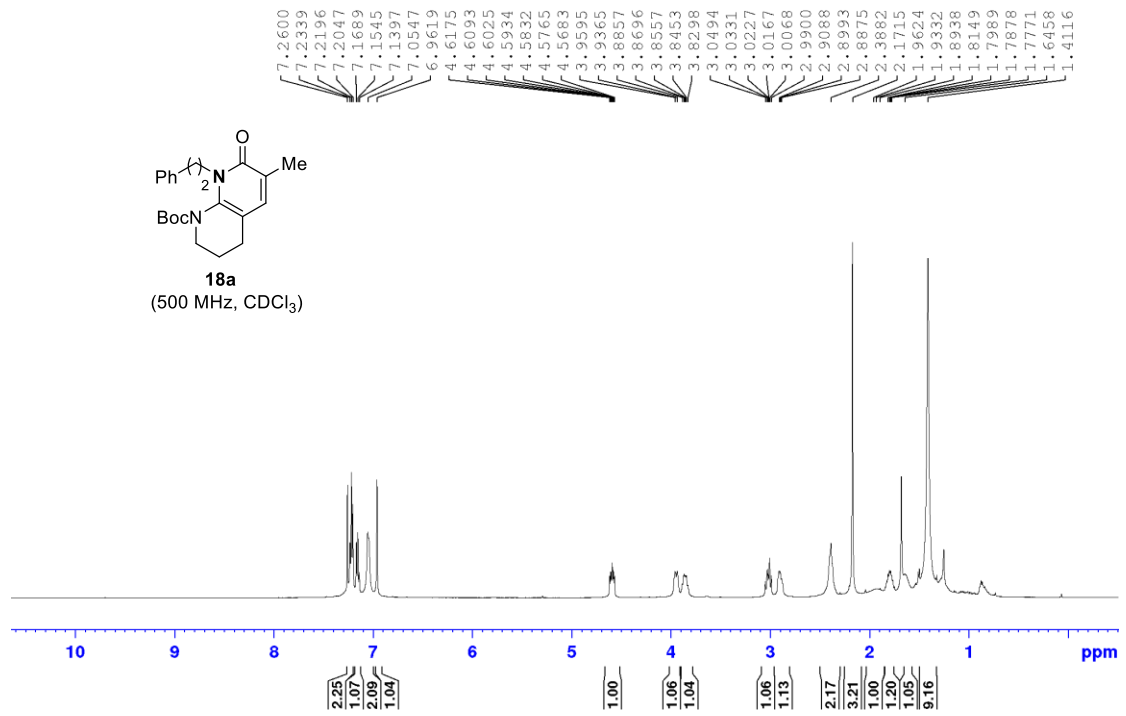




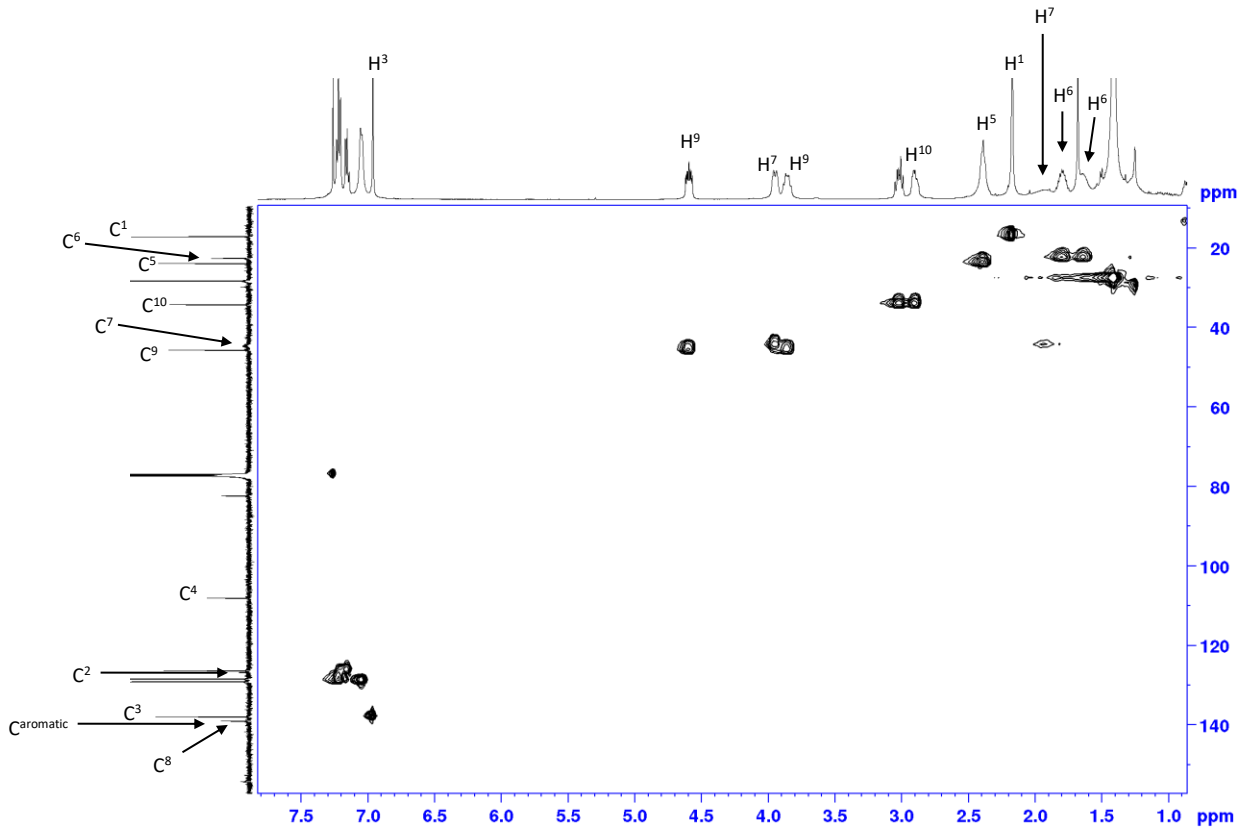
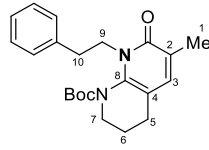




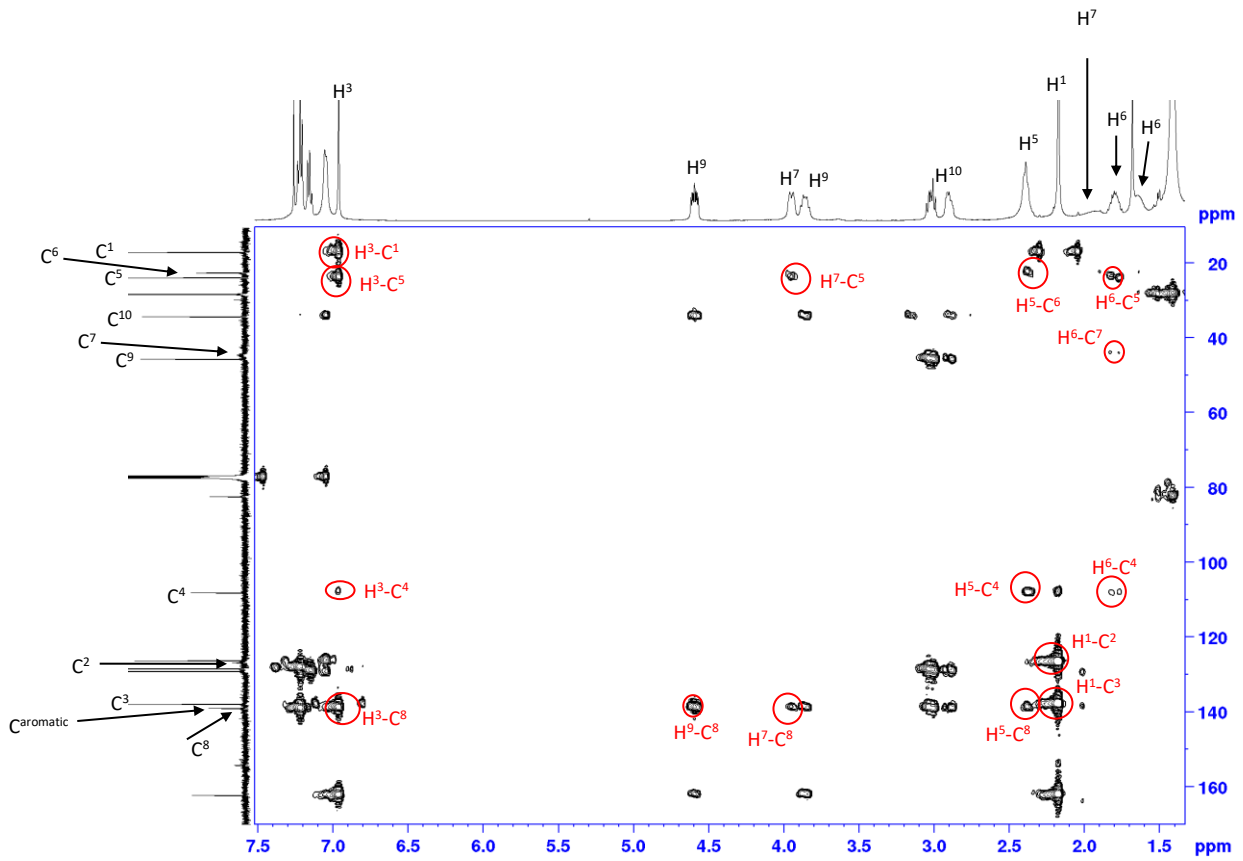
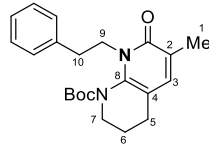


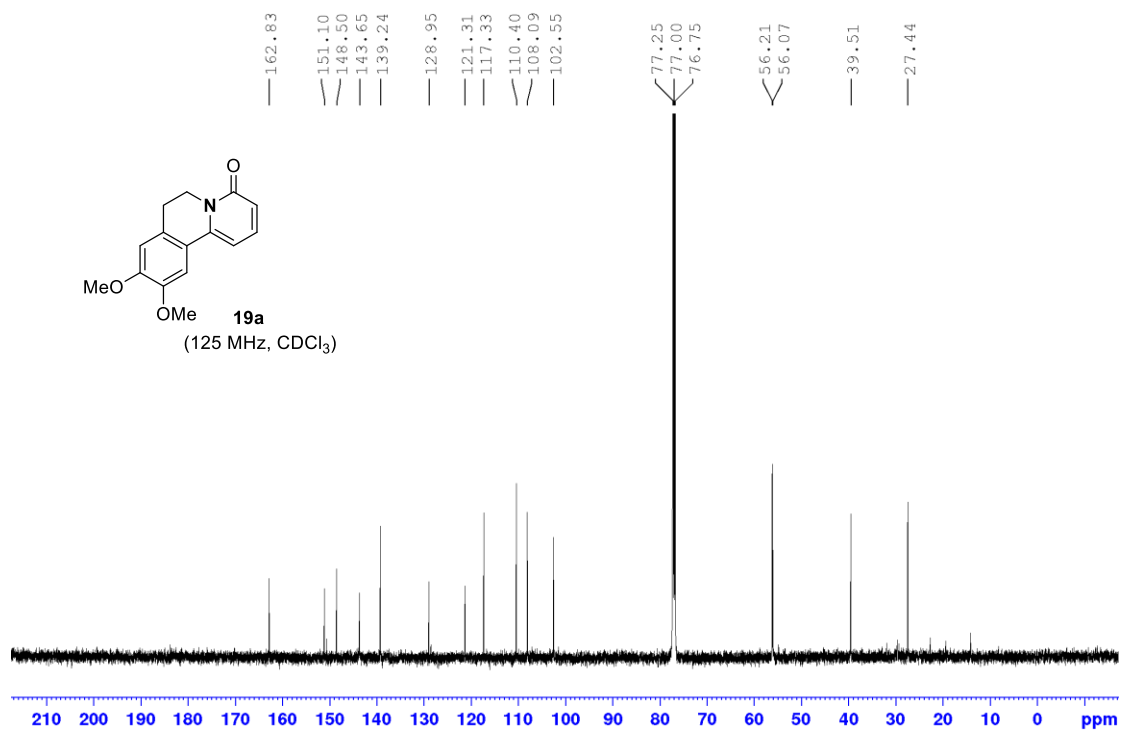
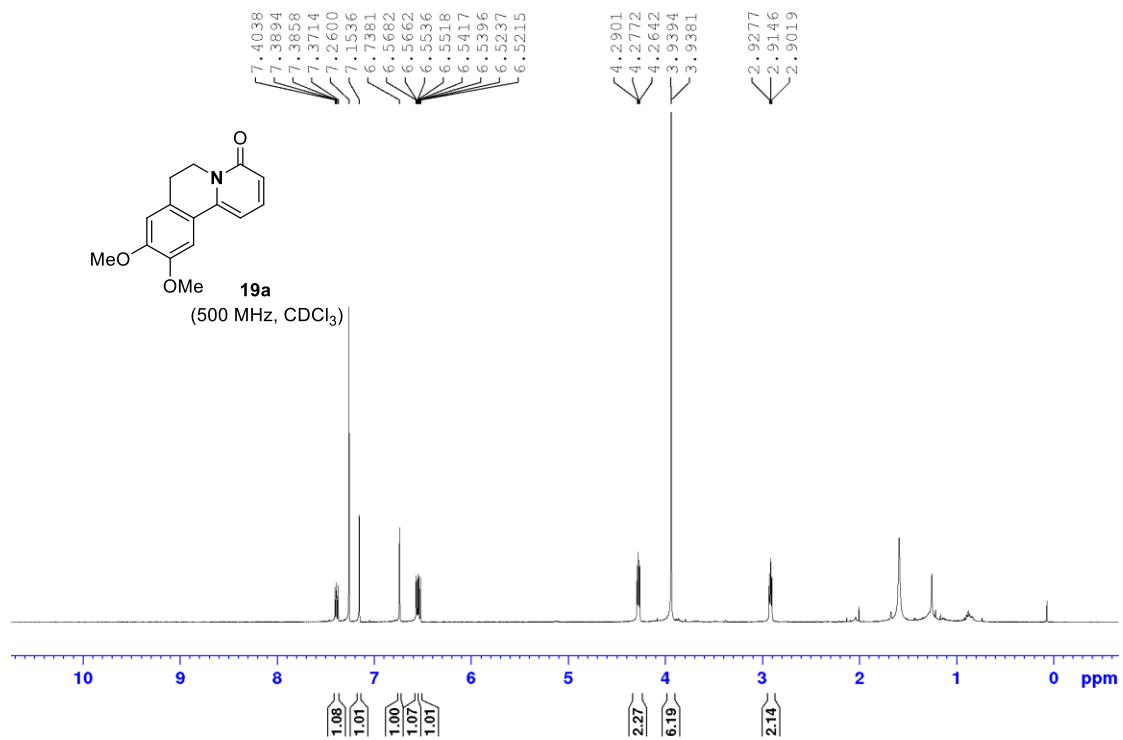


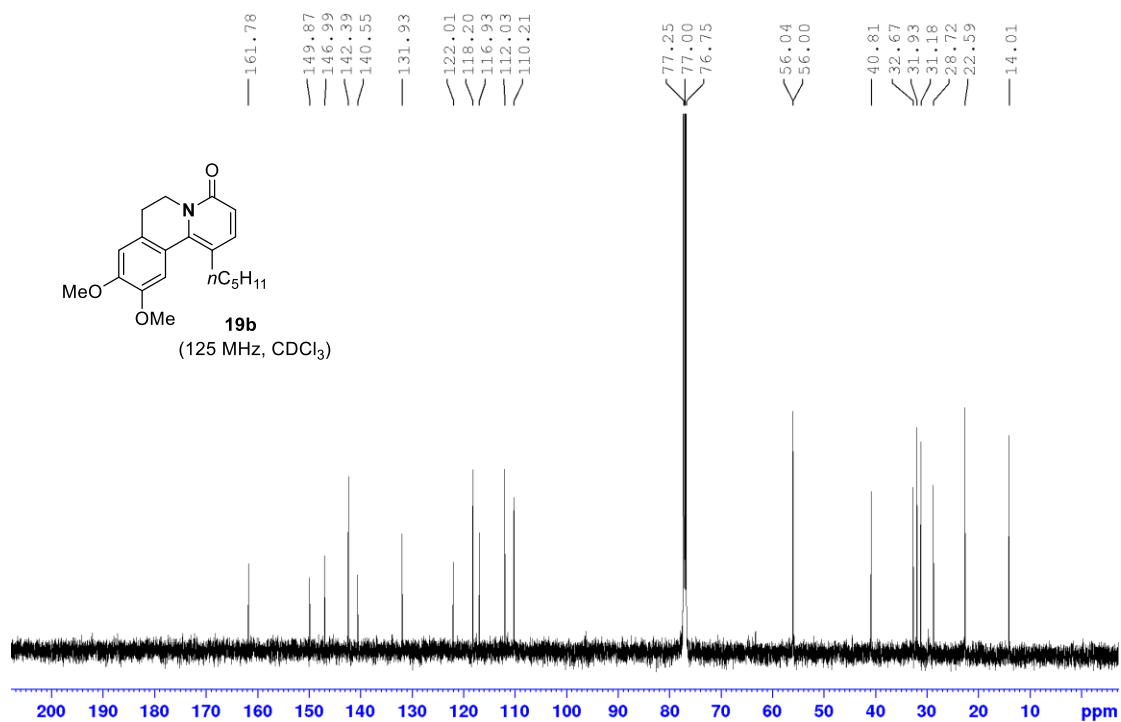
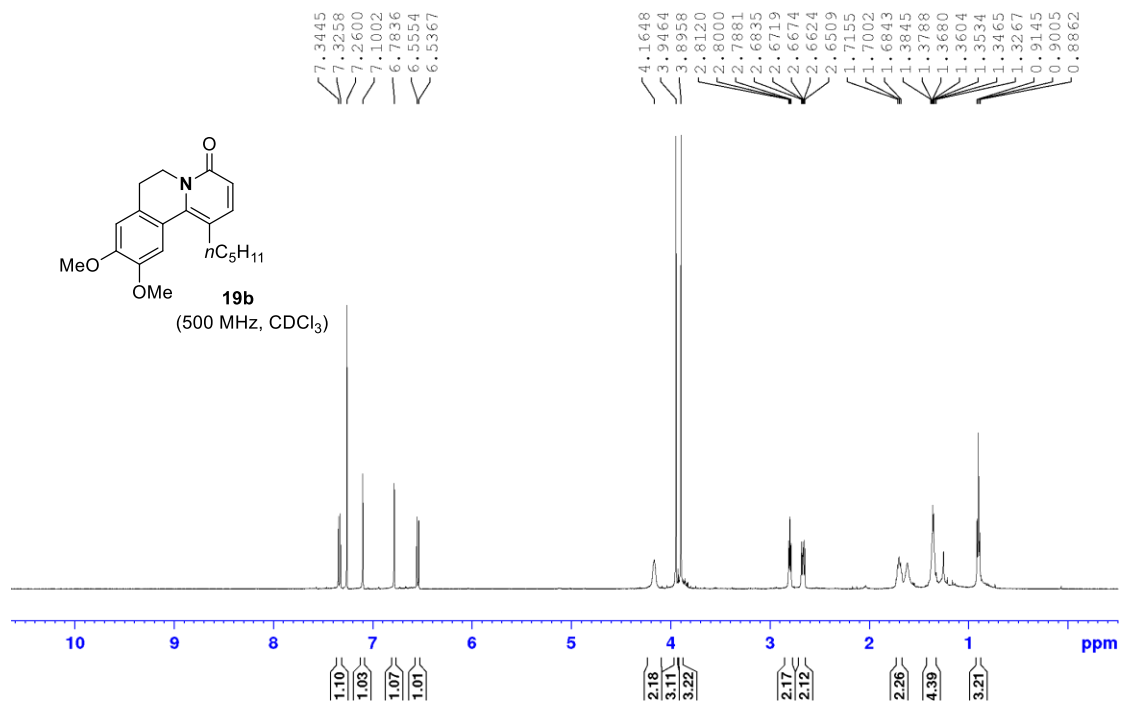
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 18a

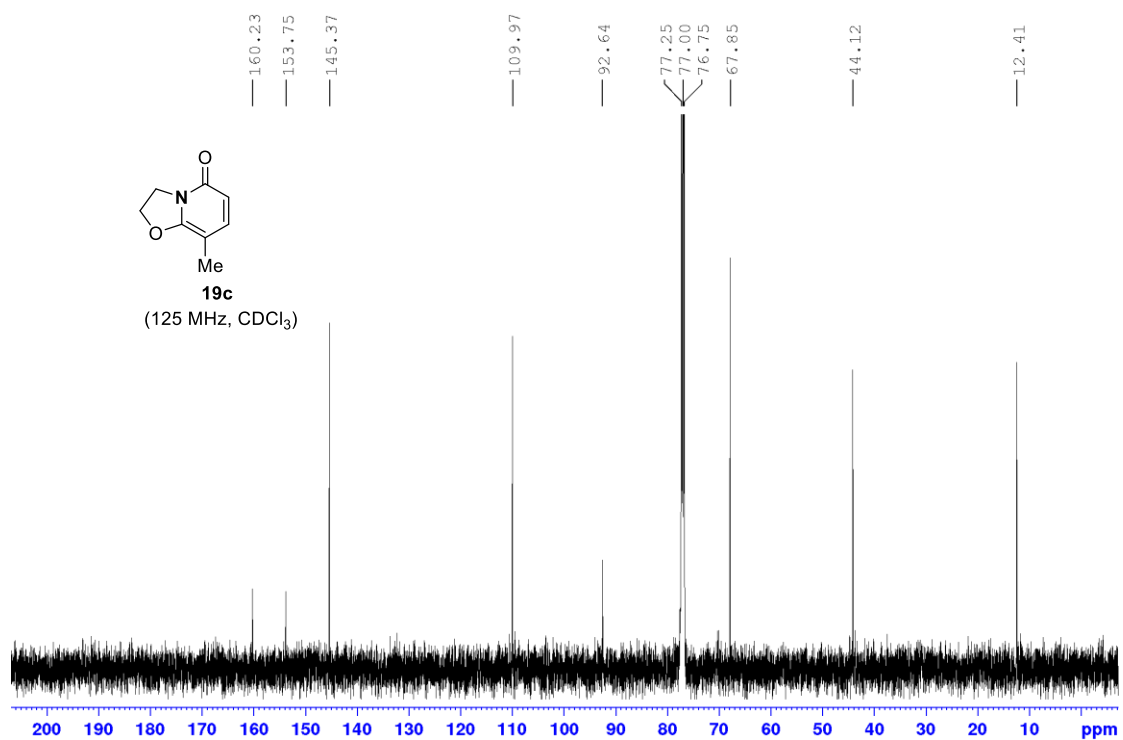
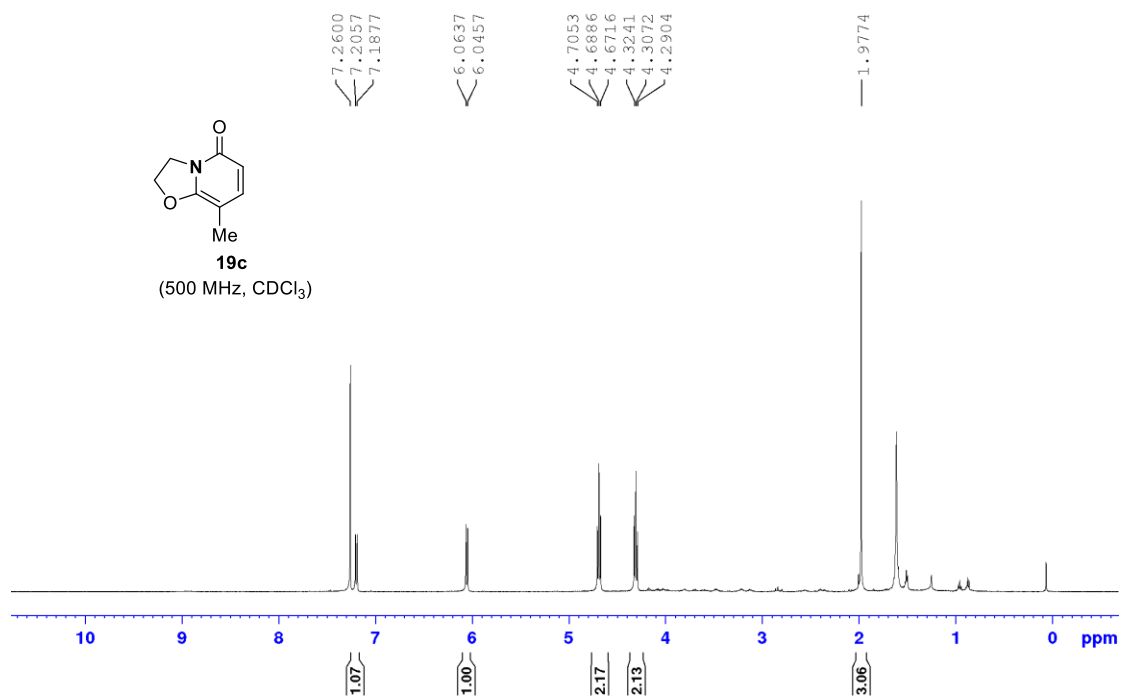


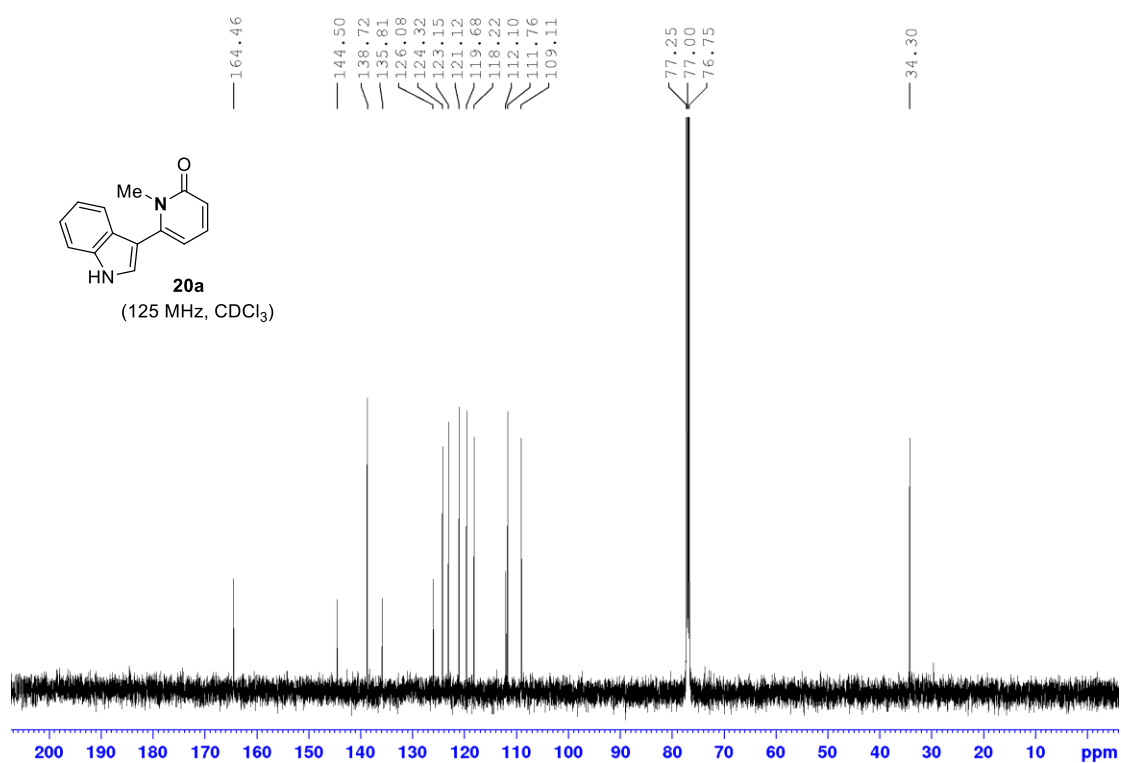
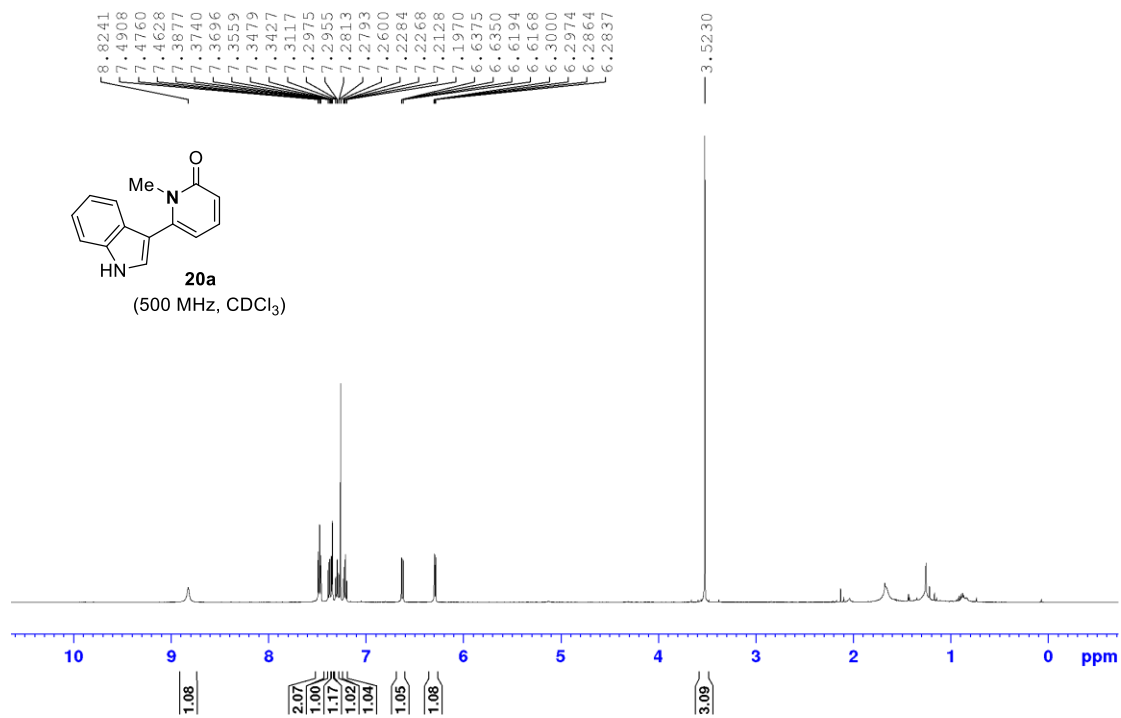
Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 18a

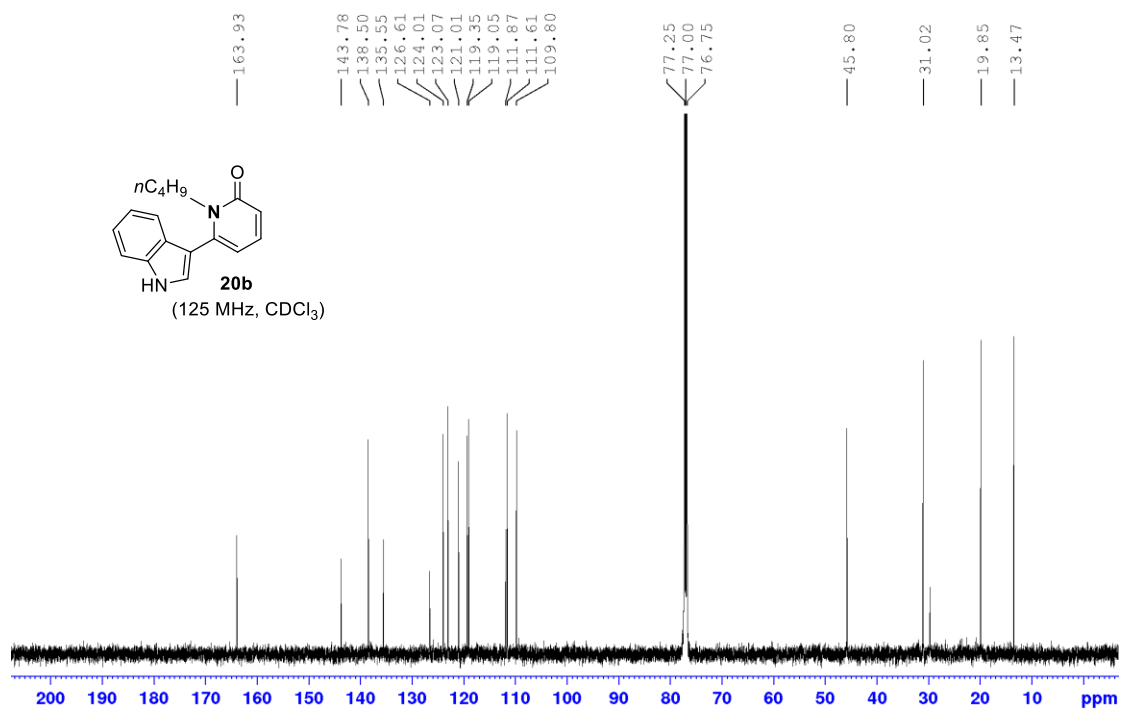
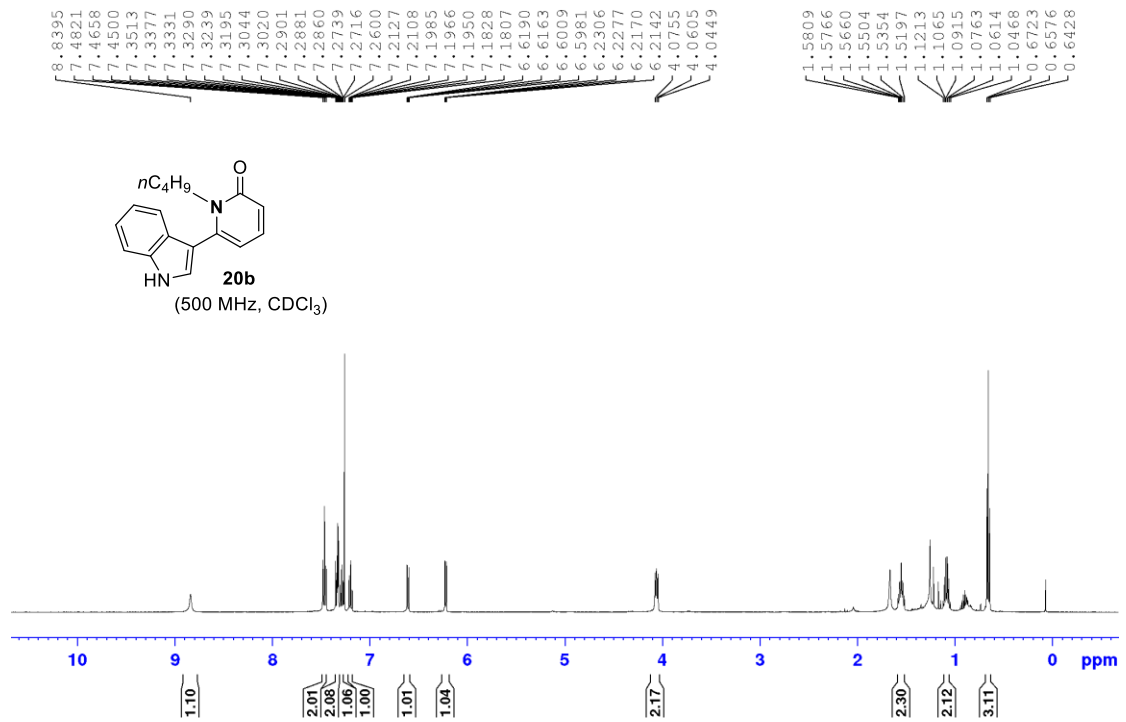


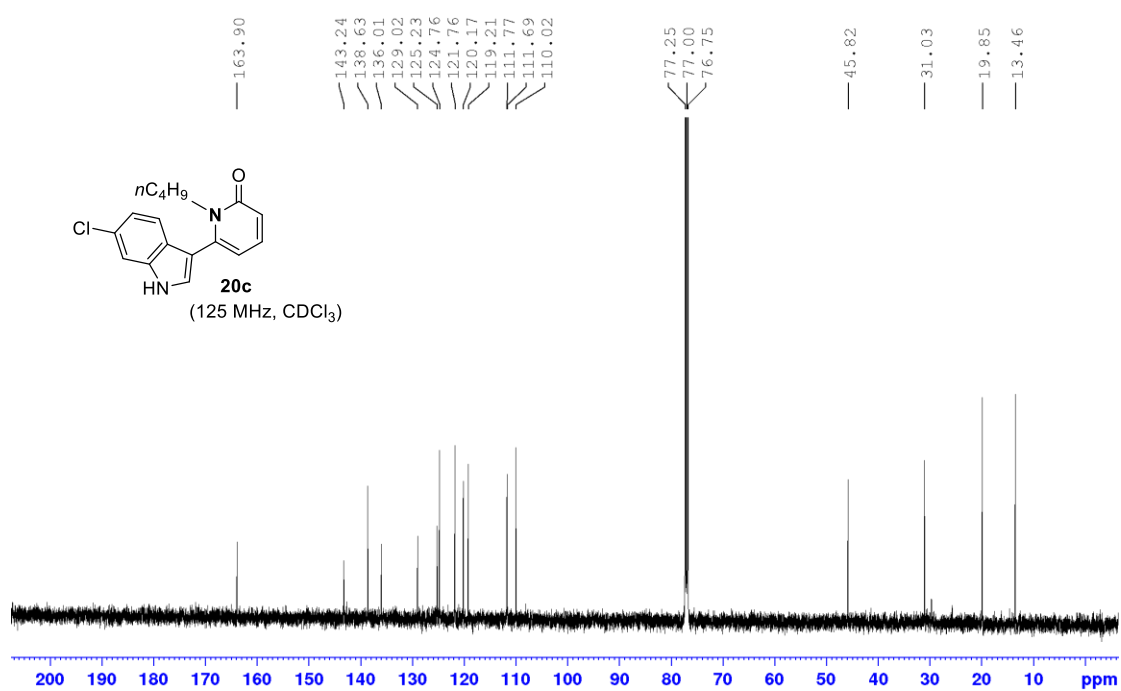
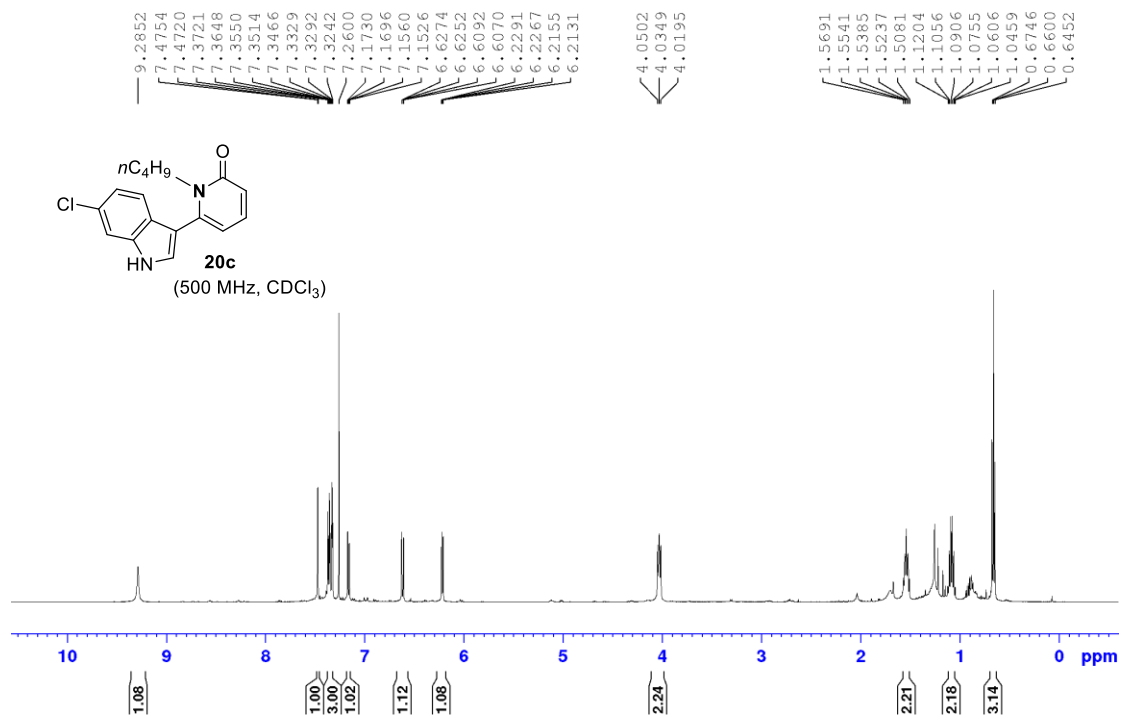


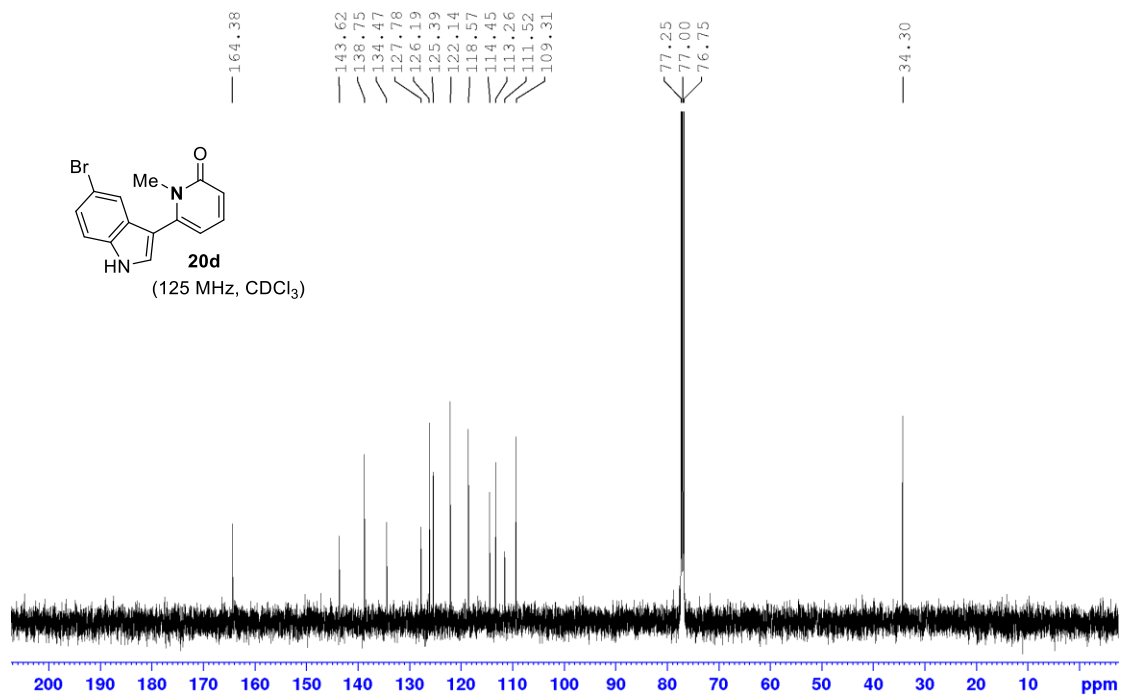
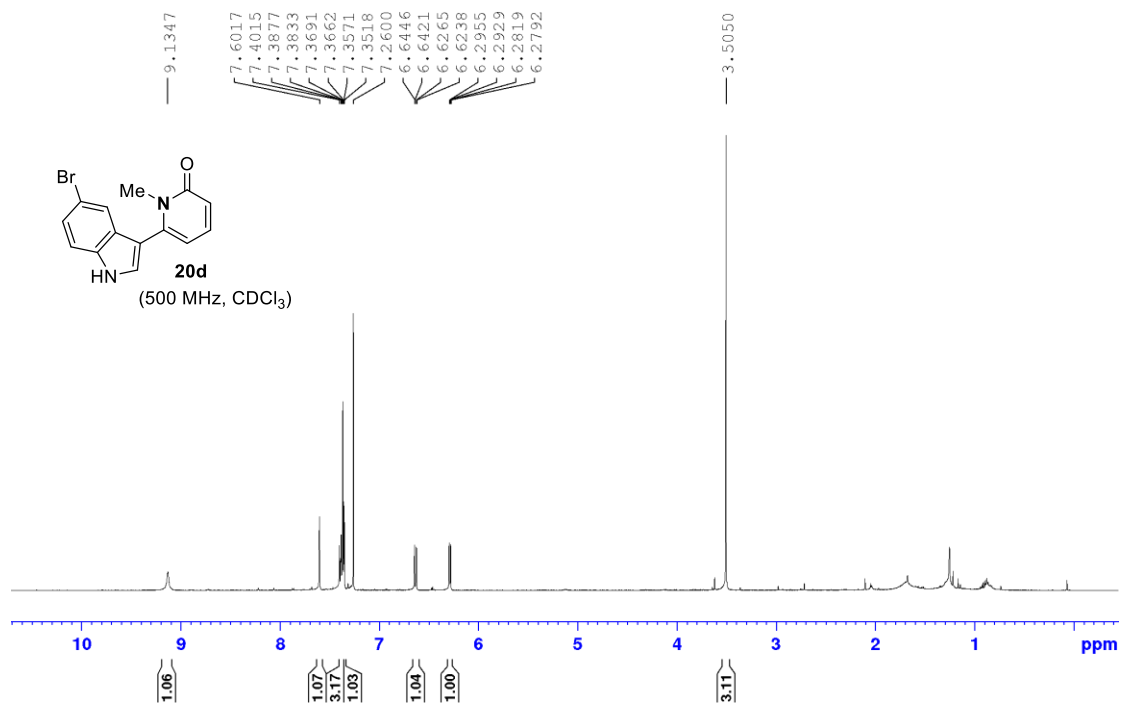


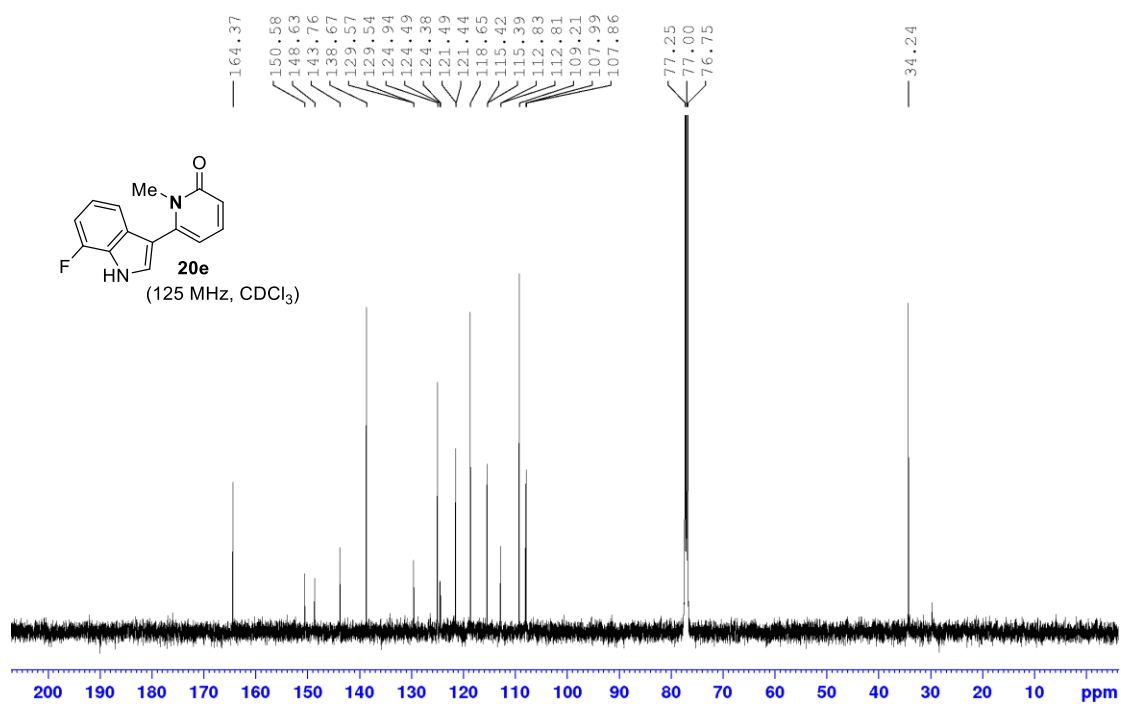
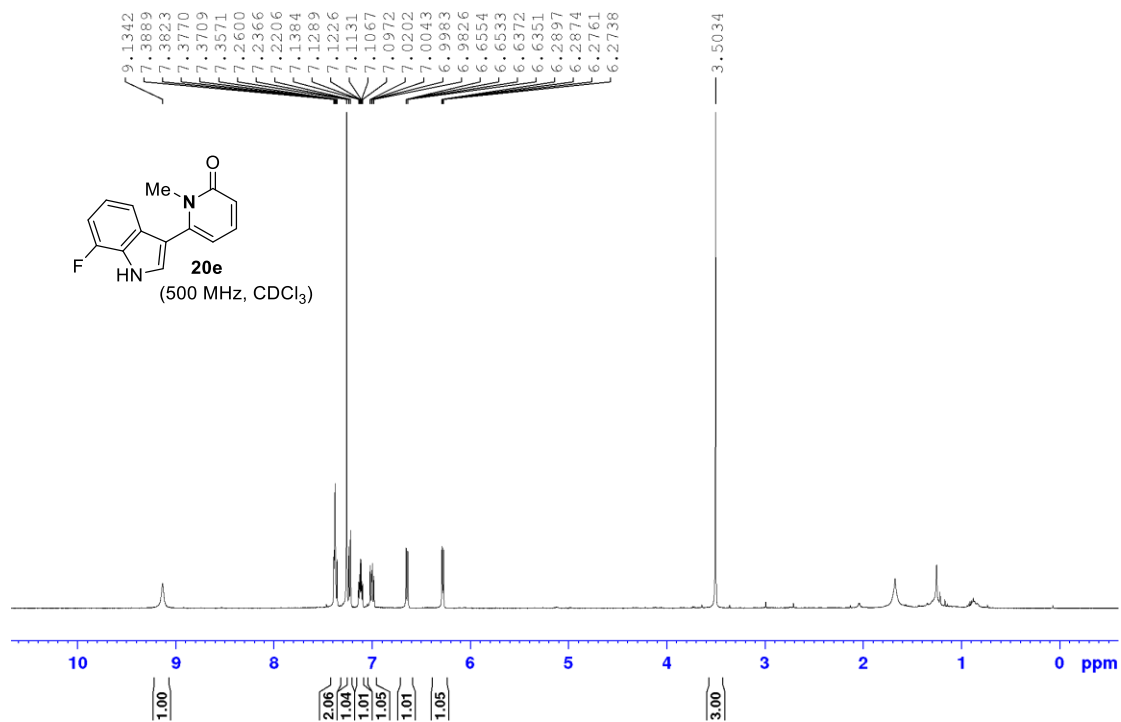


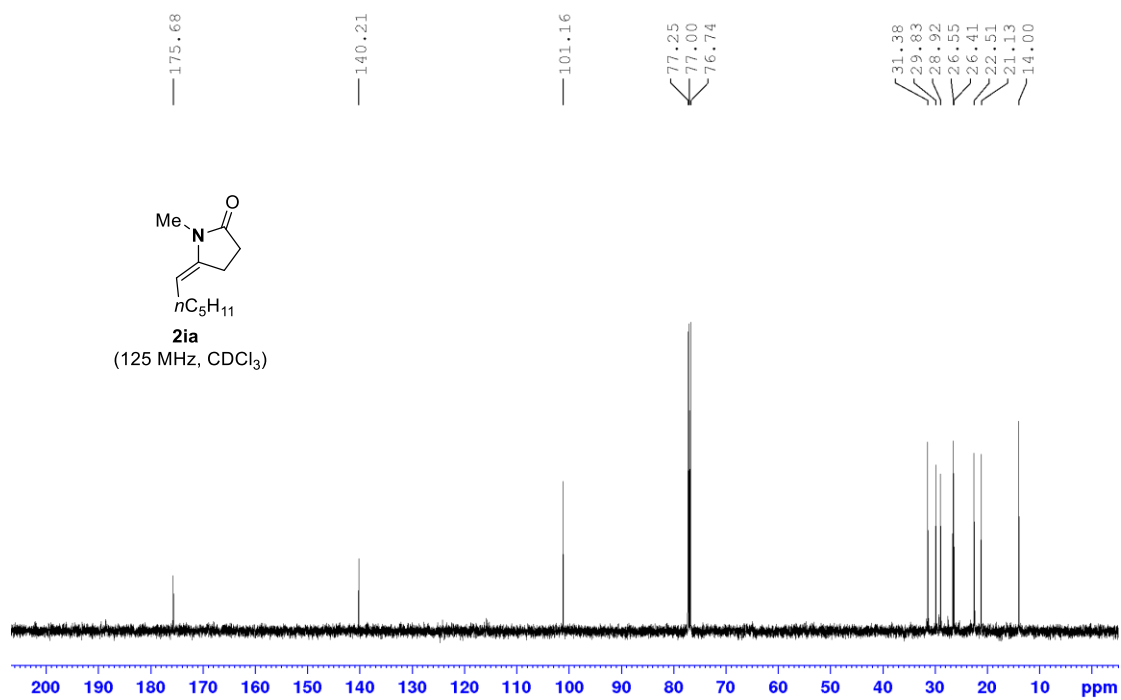
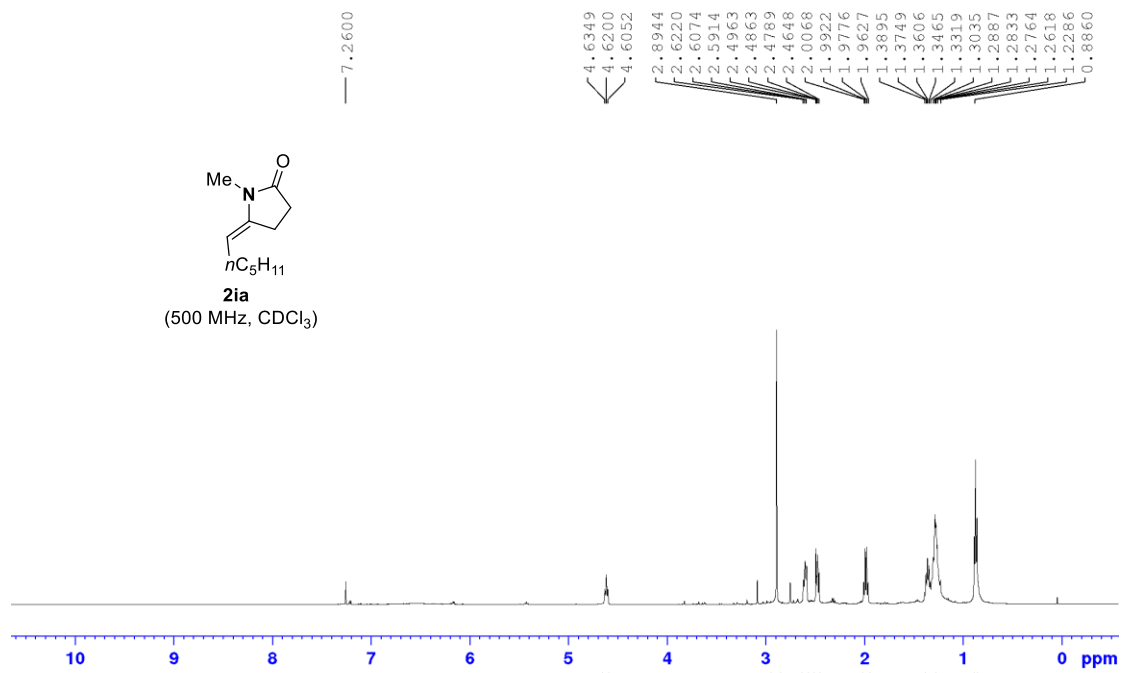




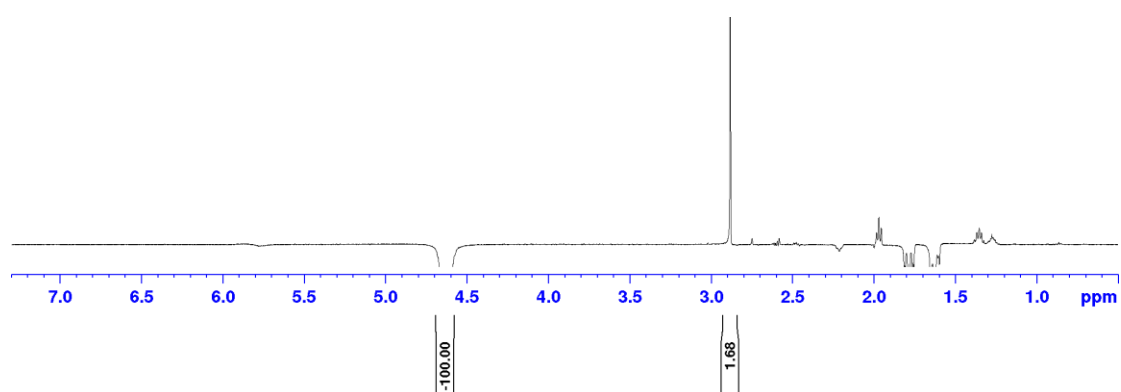
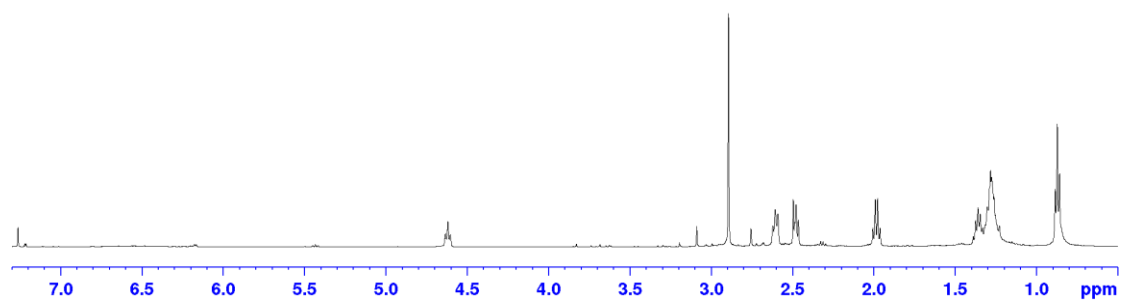
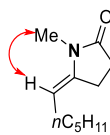


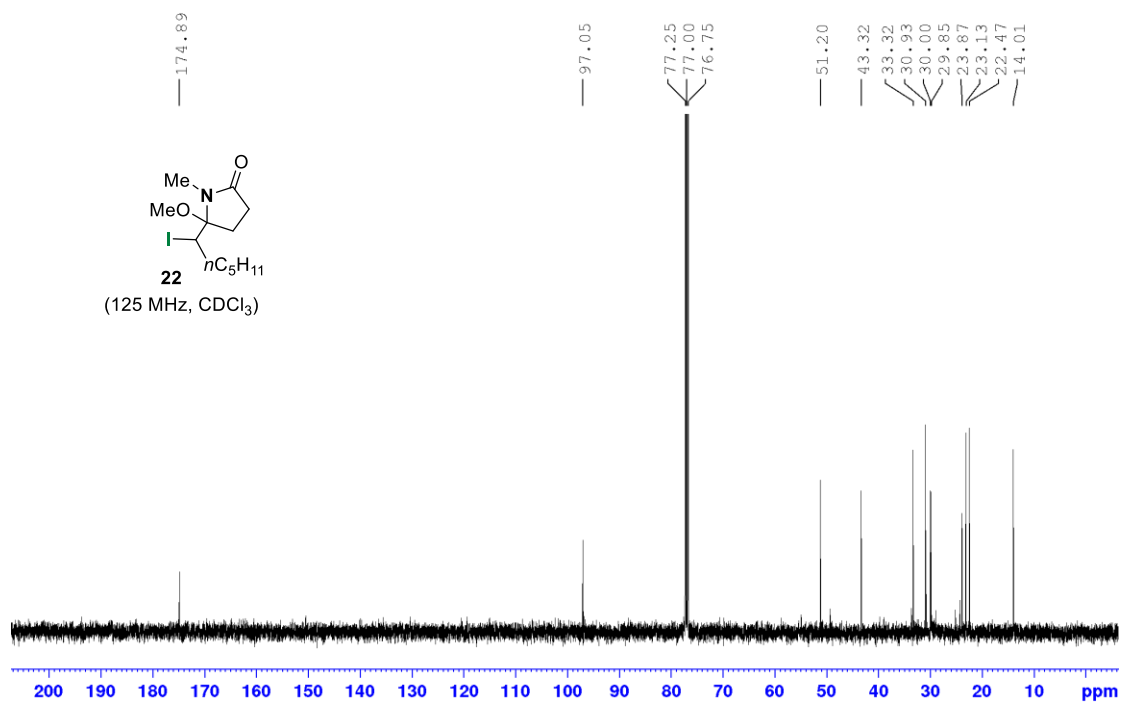
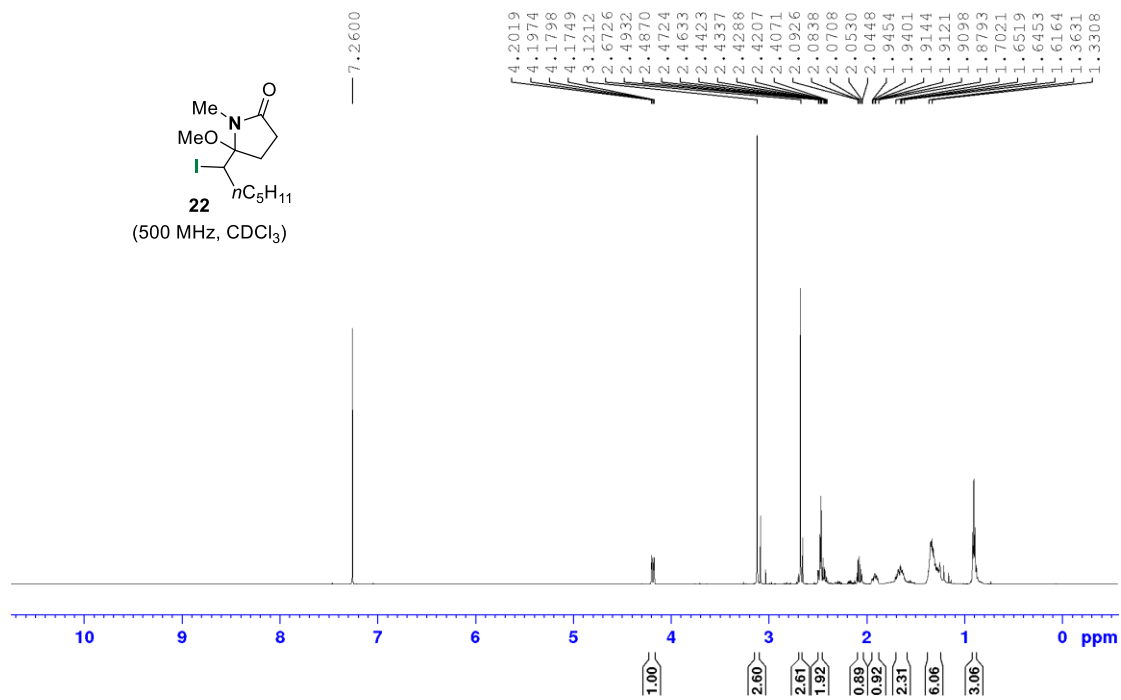


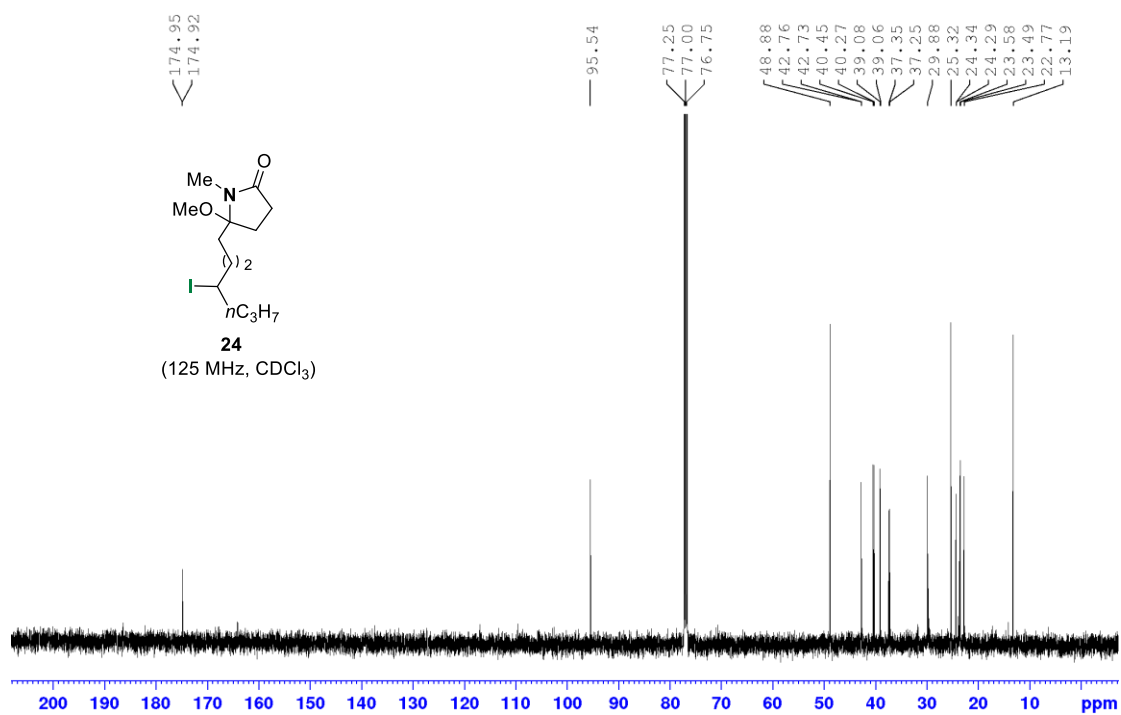
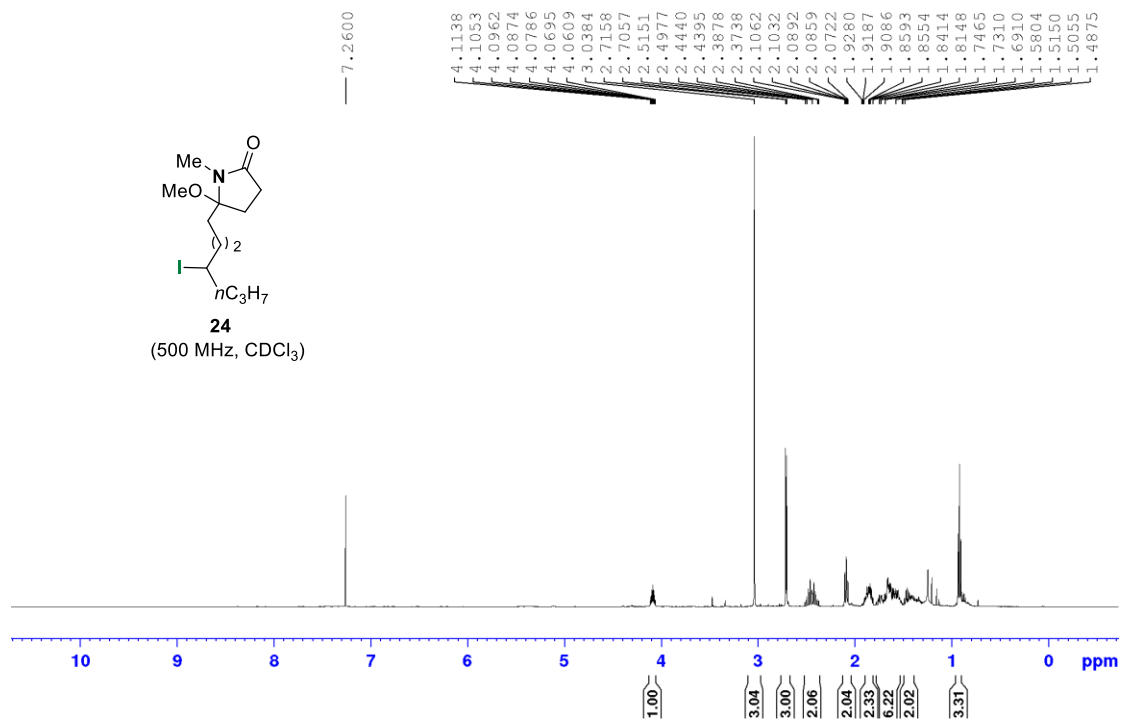


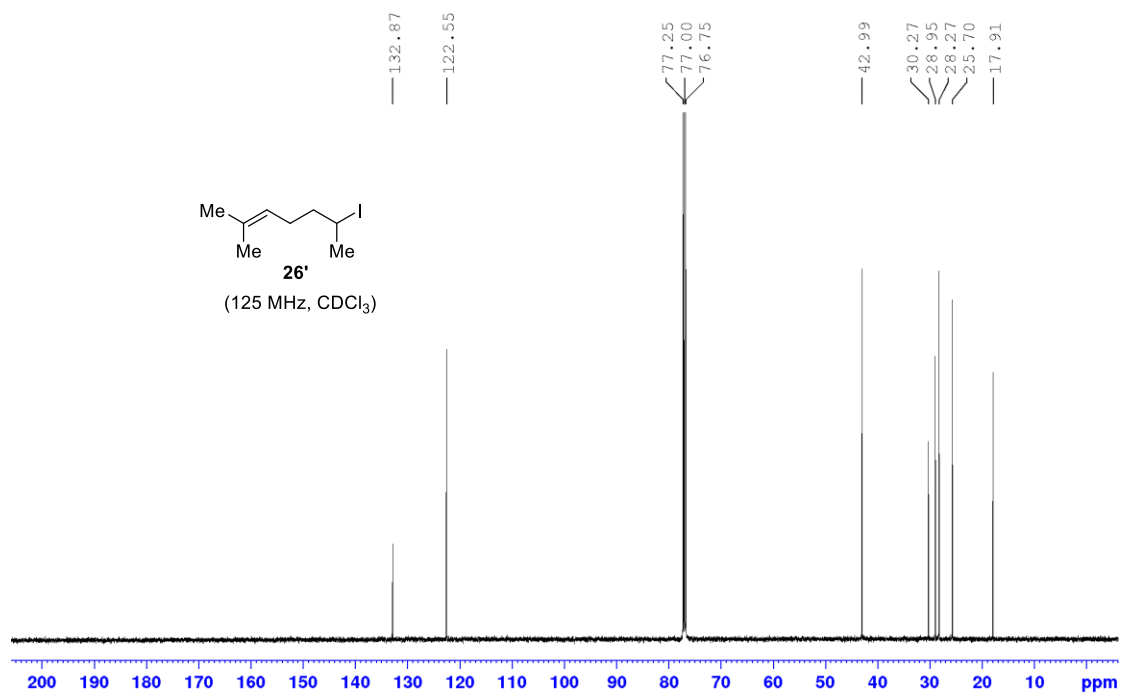
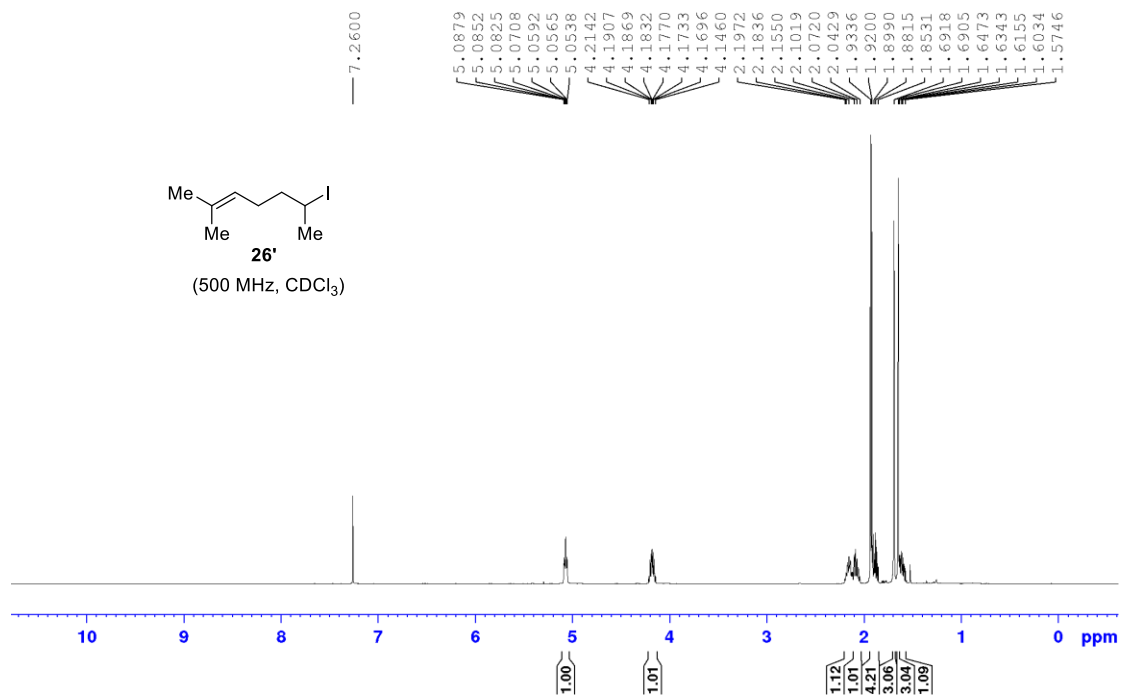


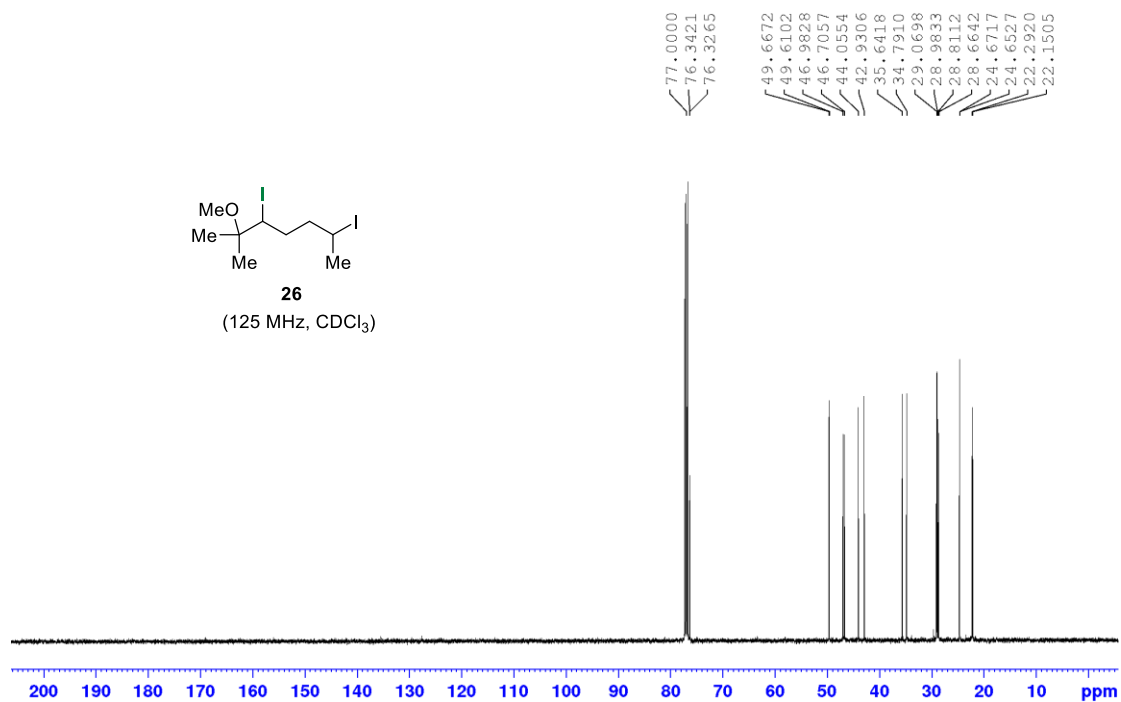
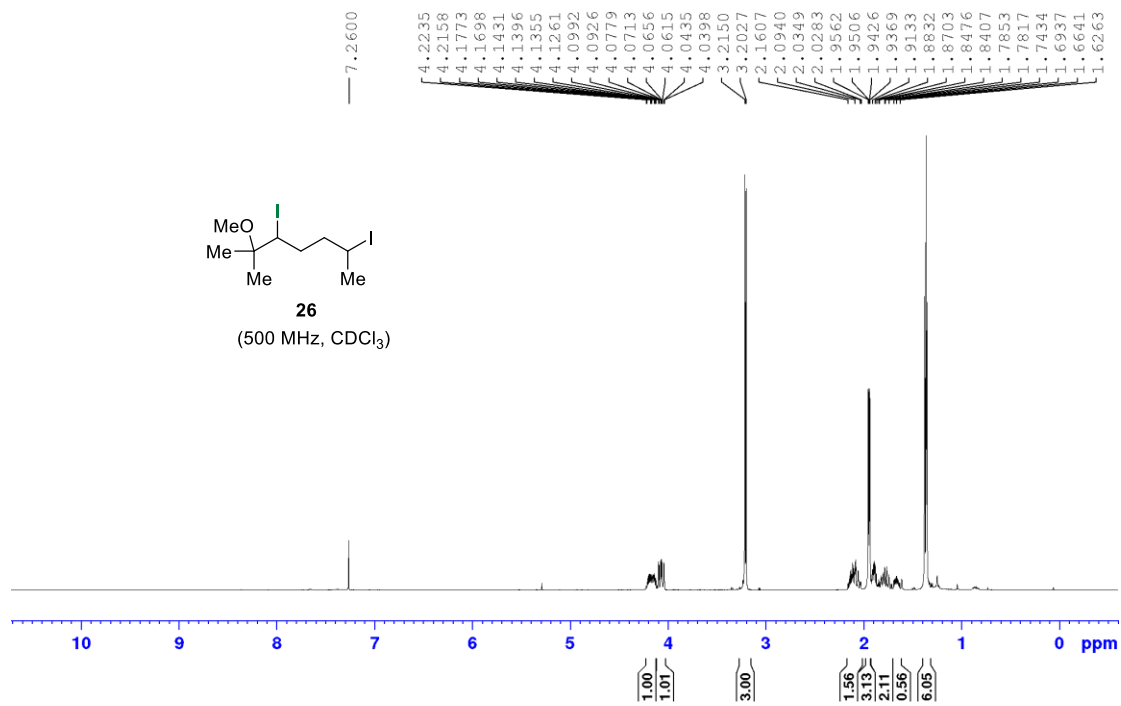
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 2ia

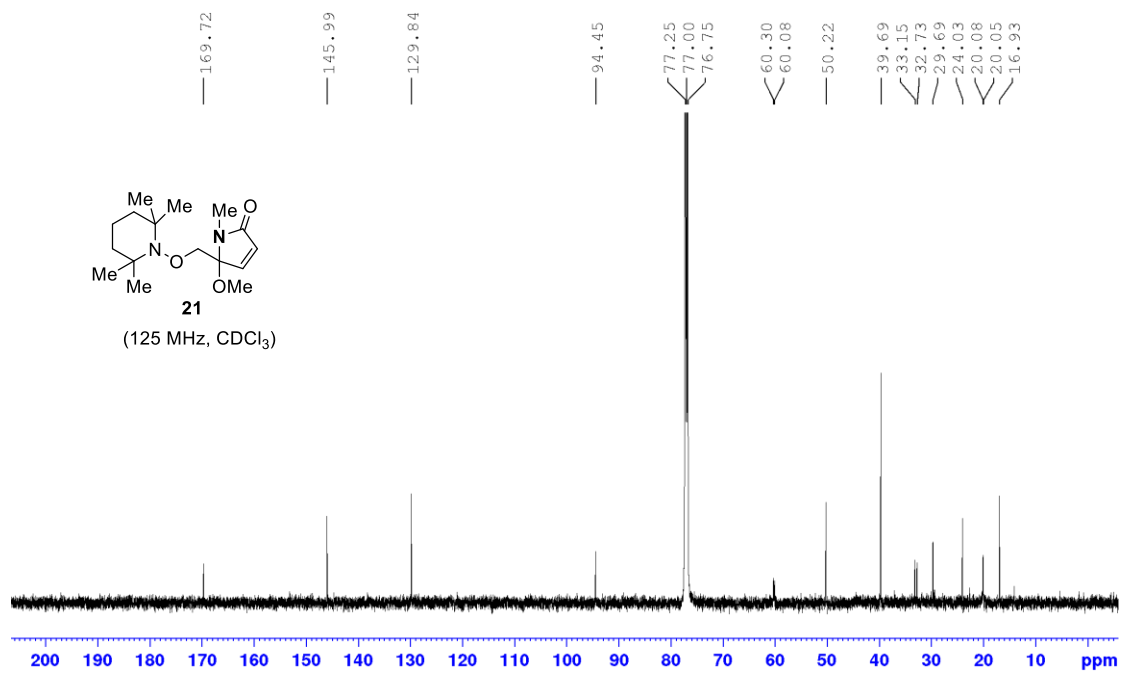
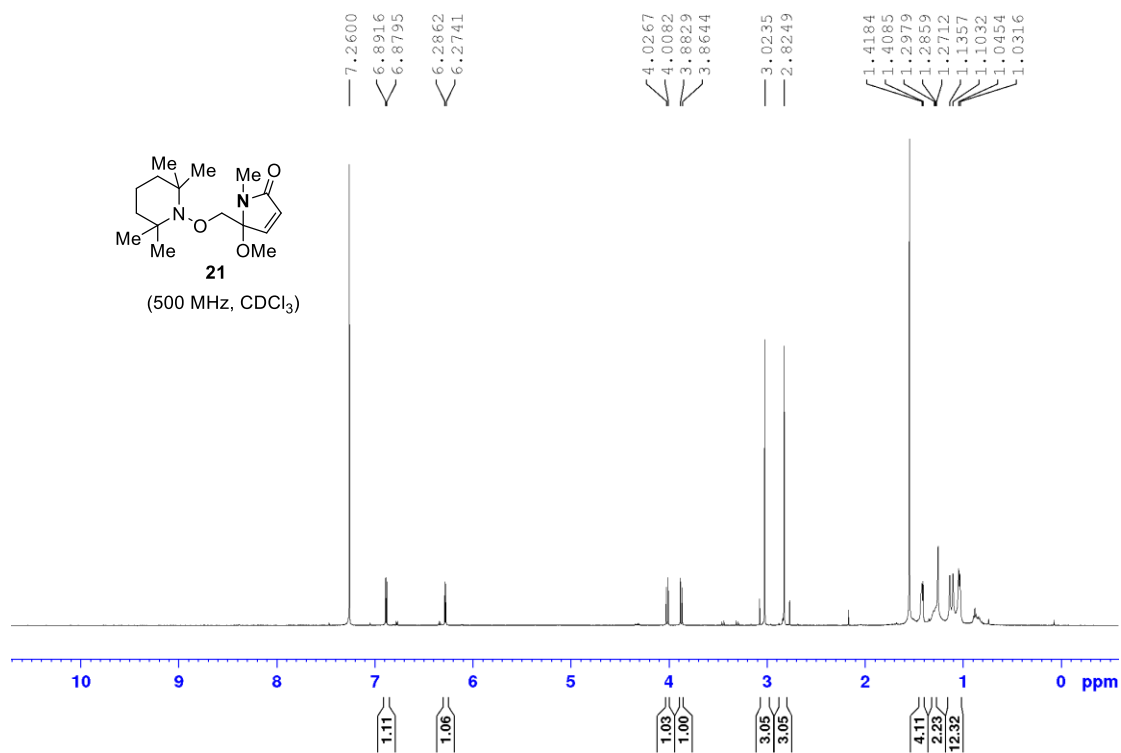


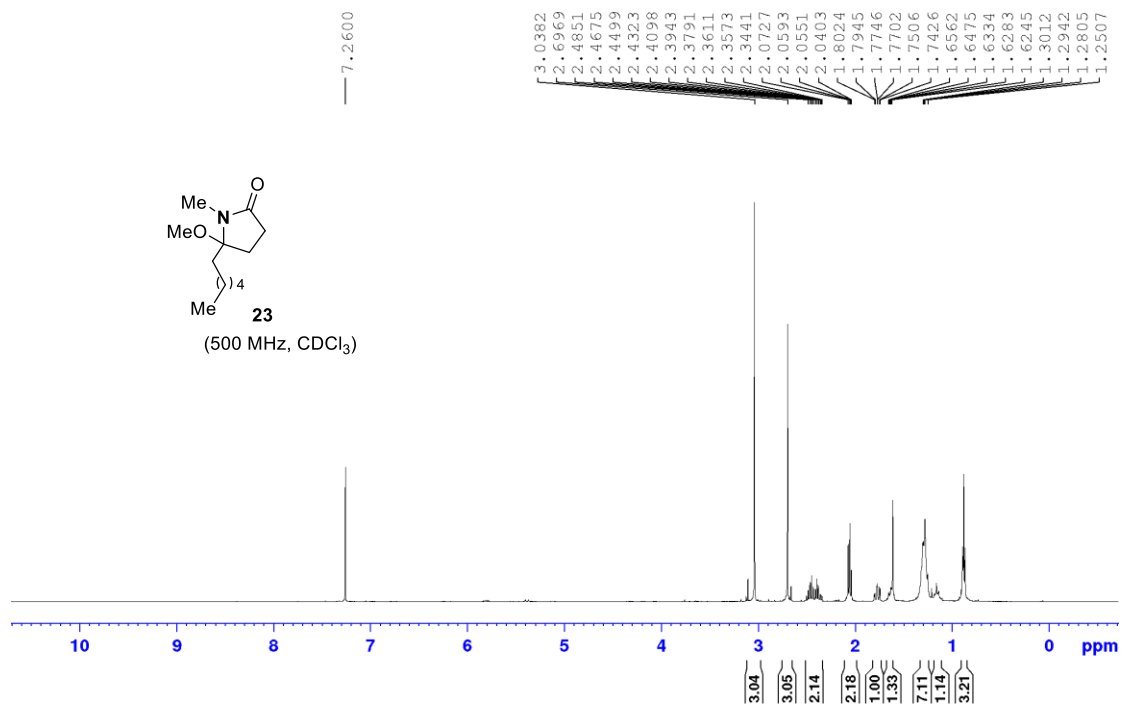


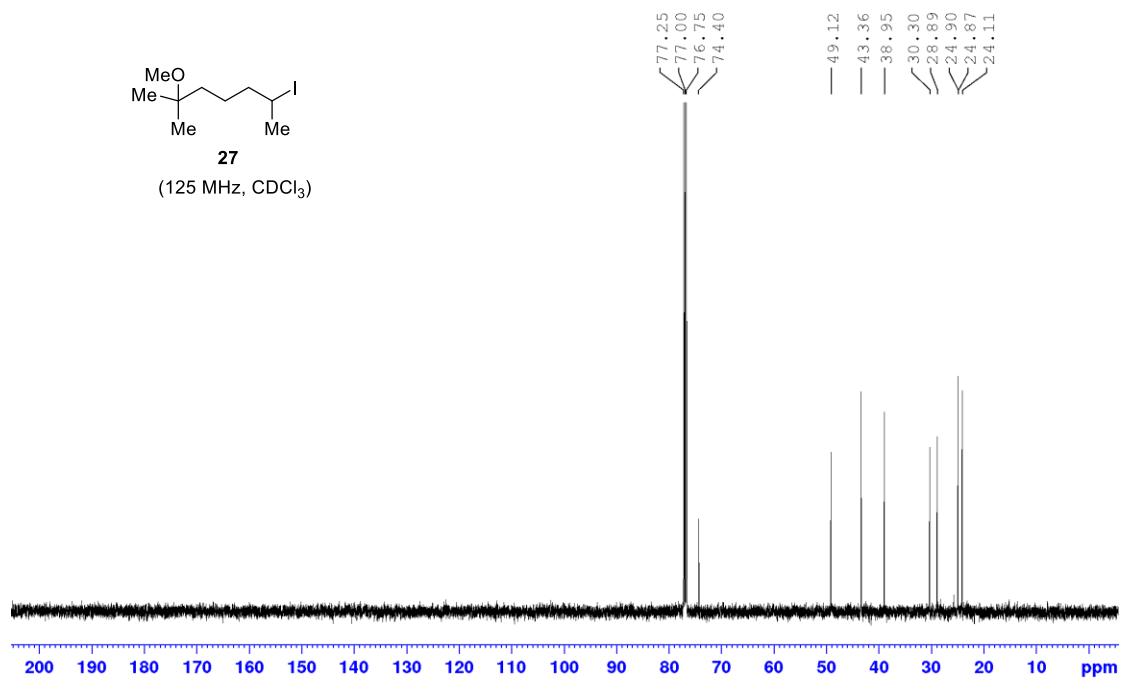
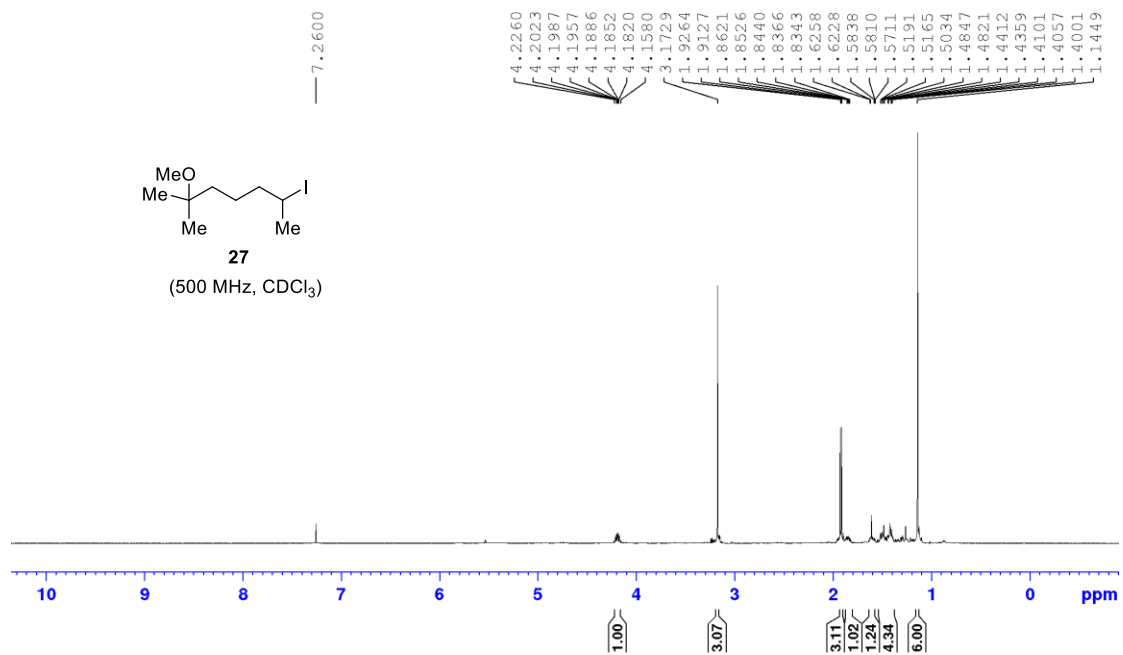




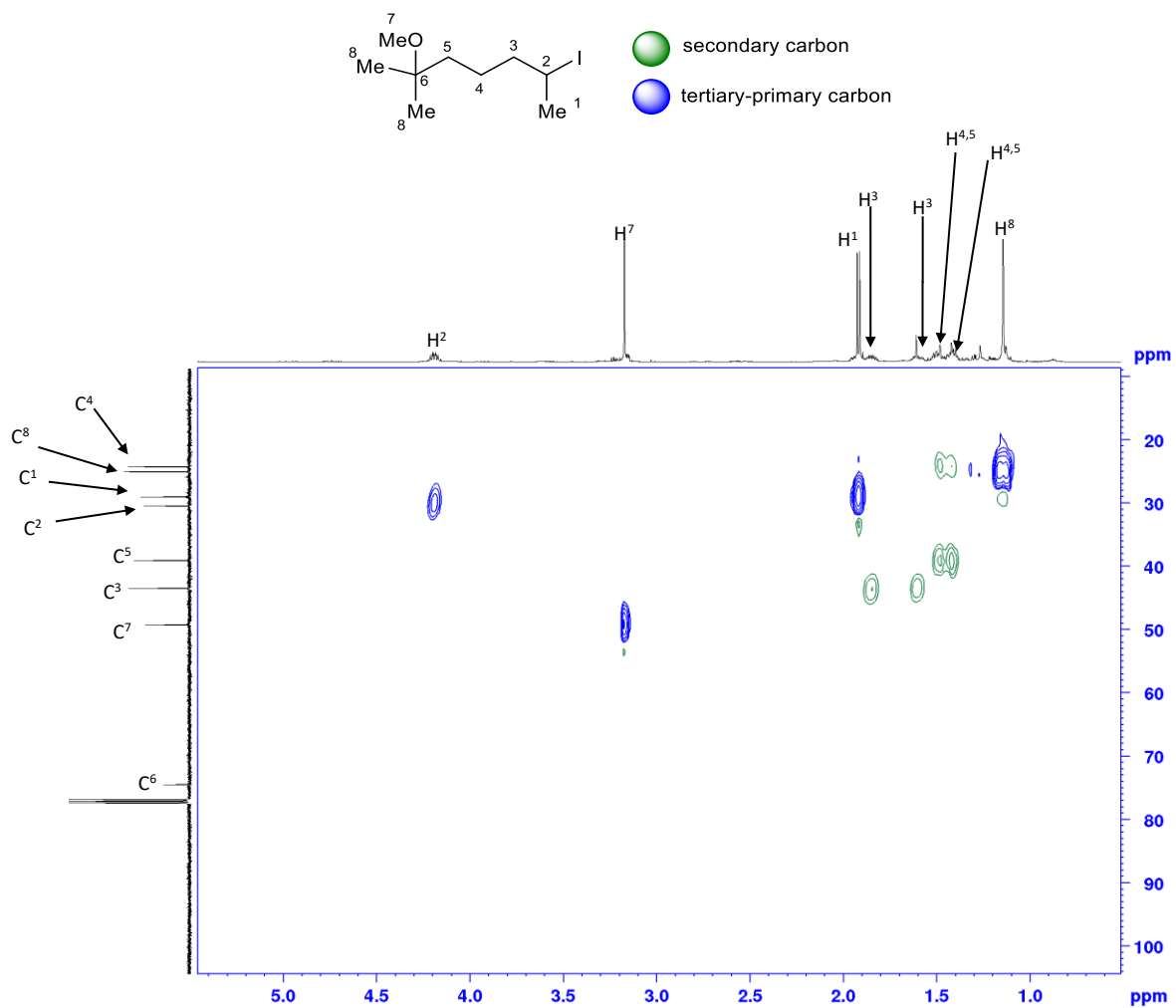




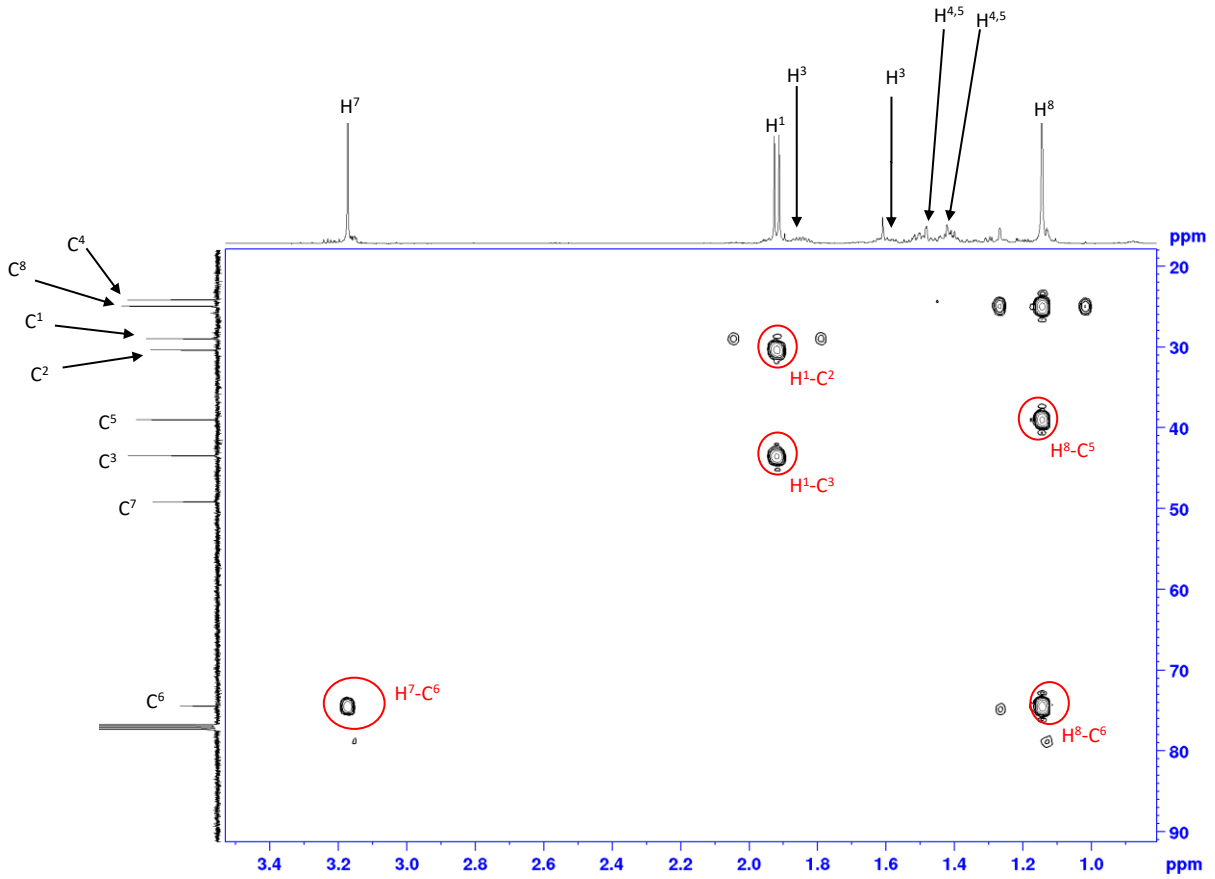
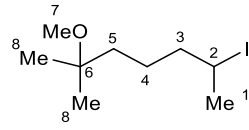


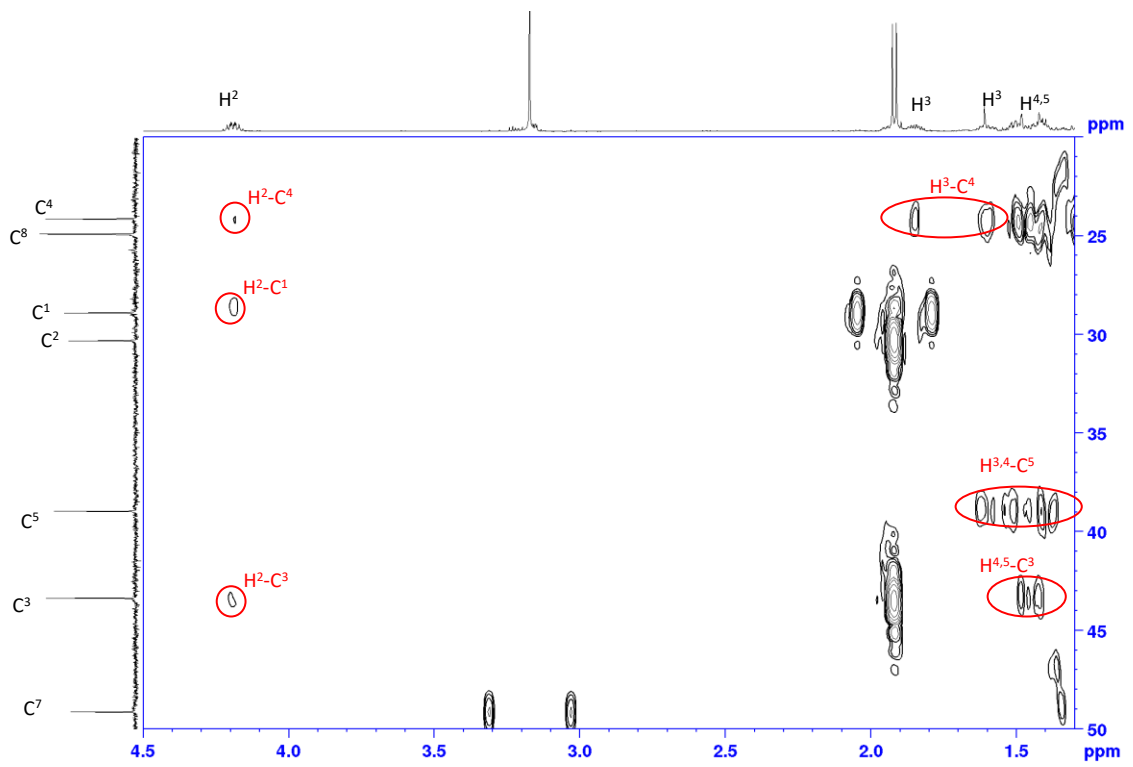


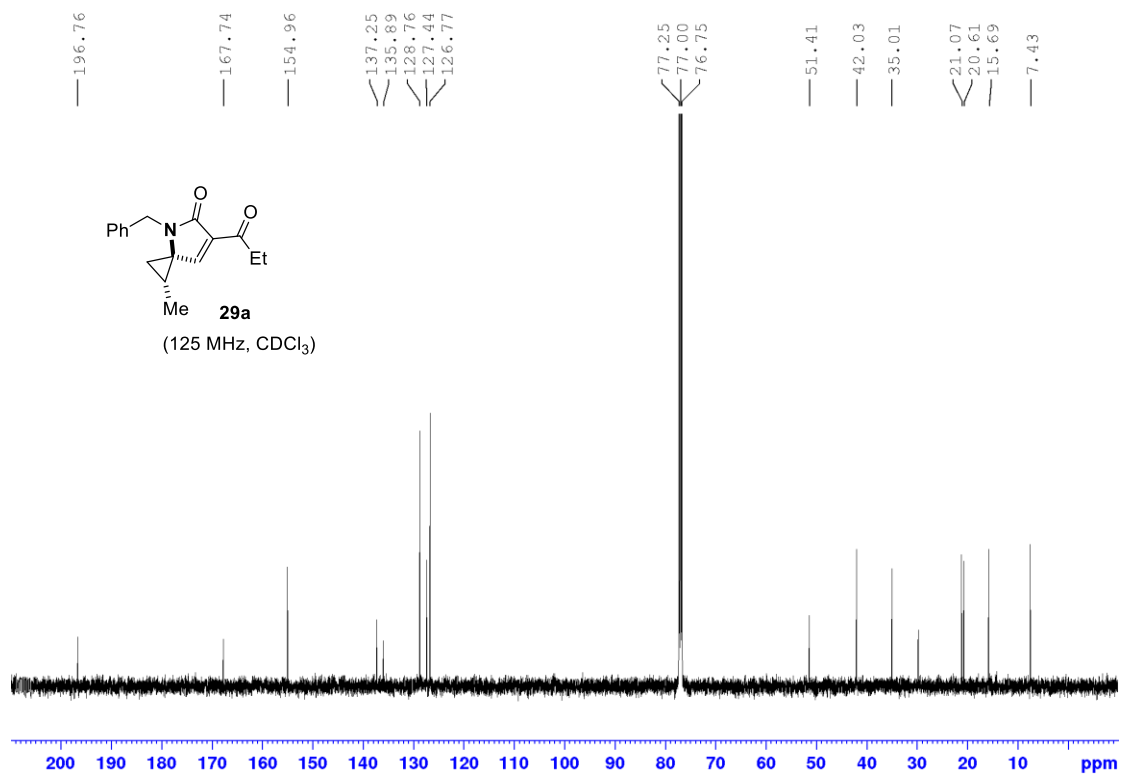
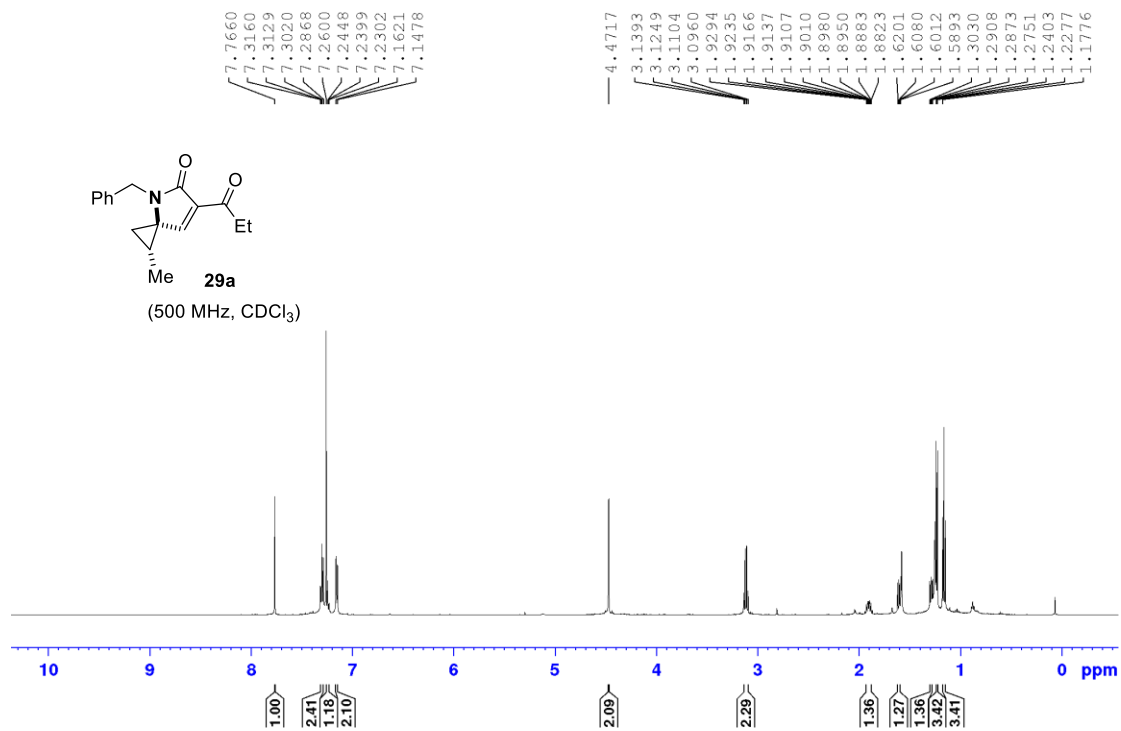
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 27



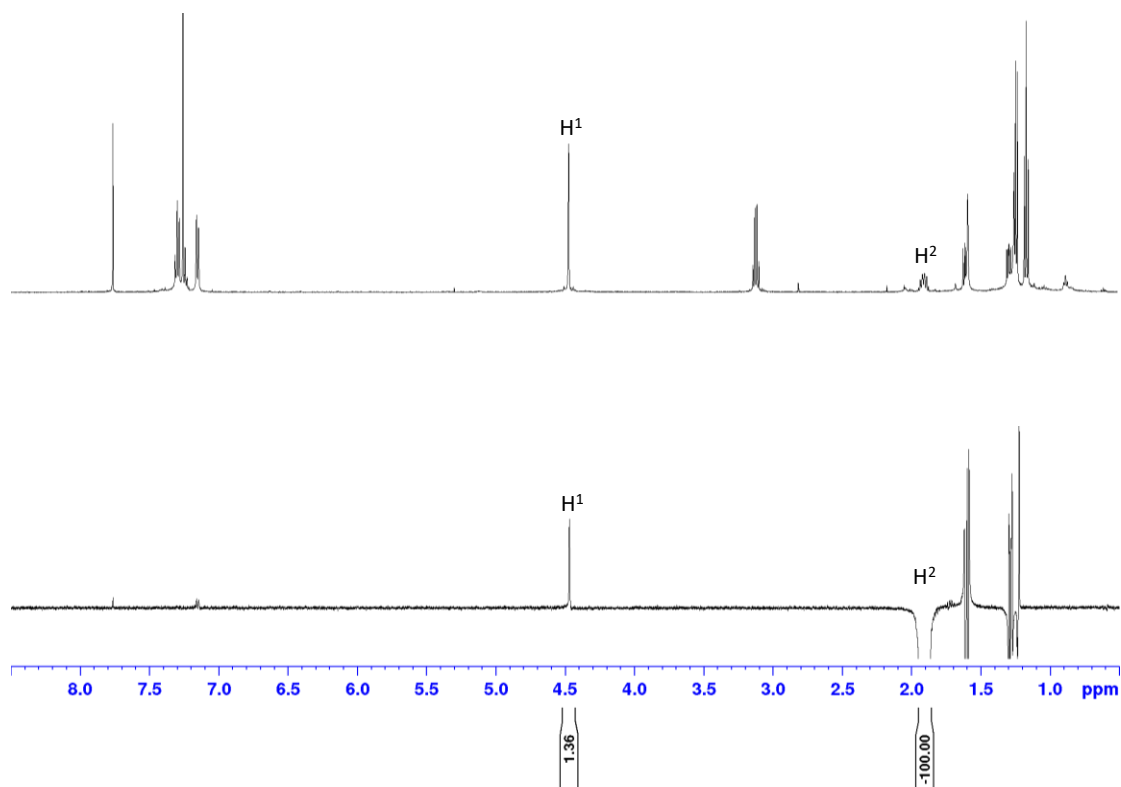
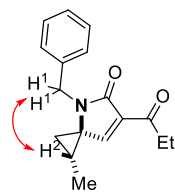
Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 27

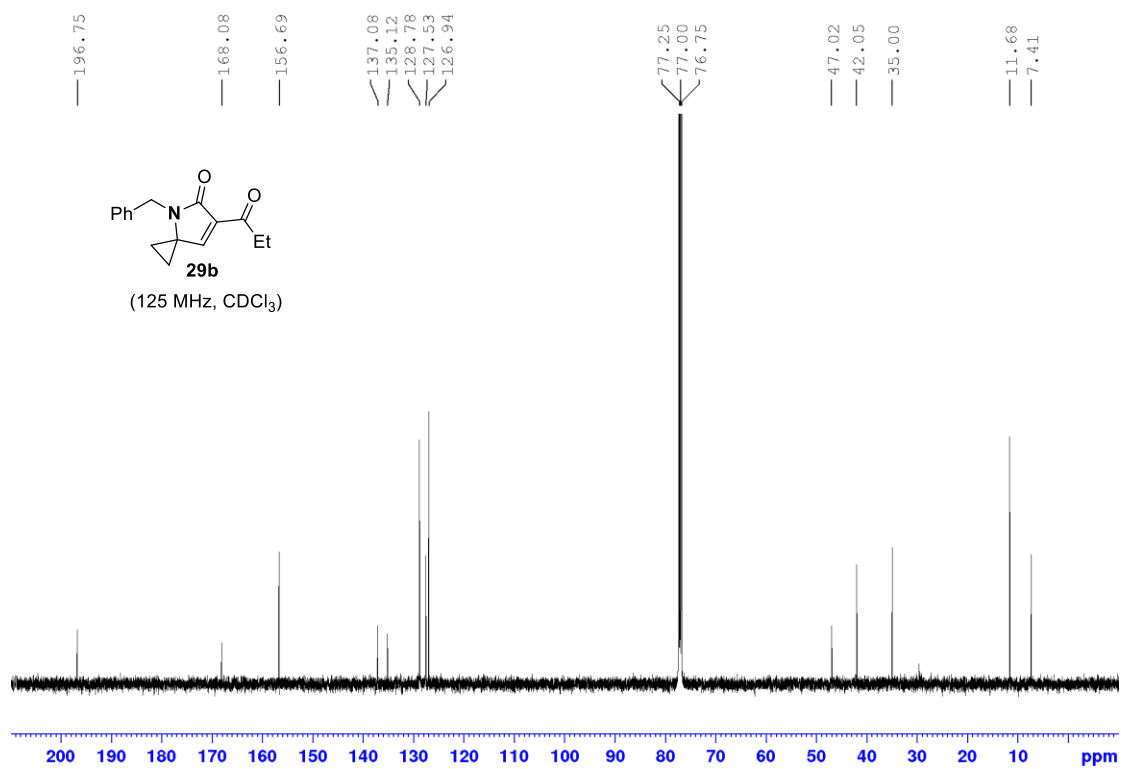
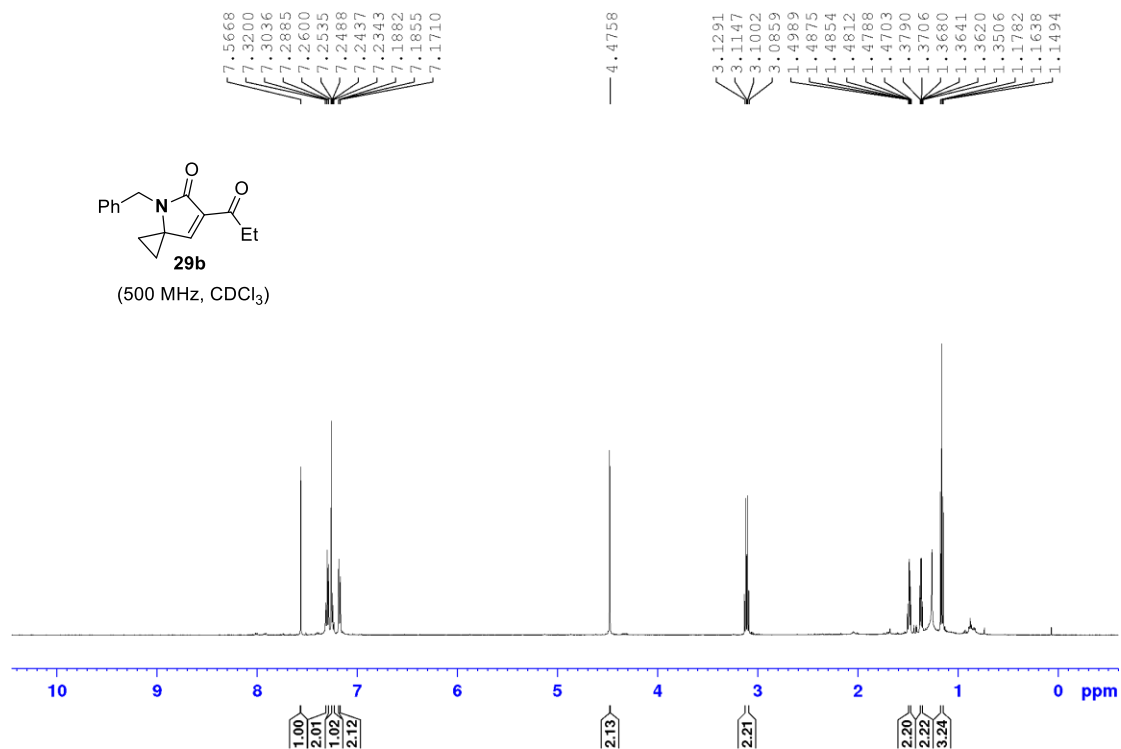


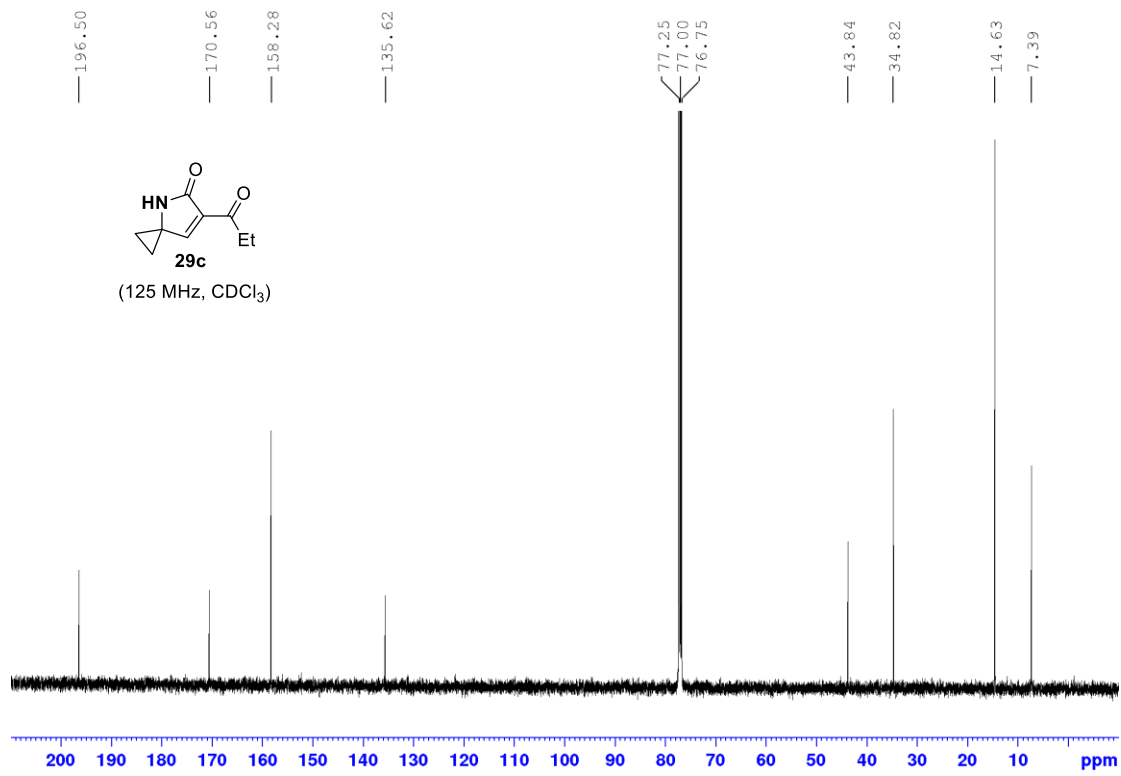
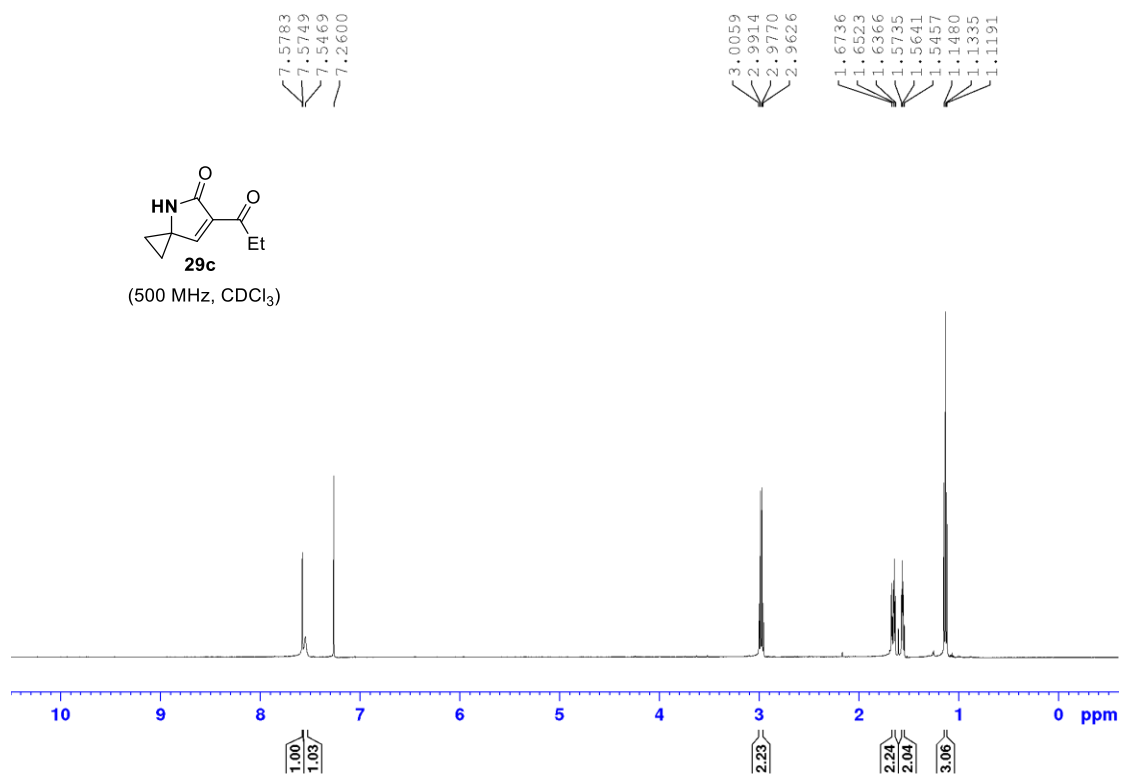


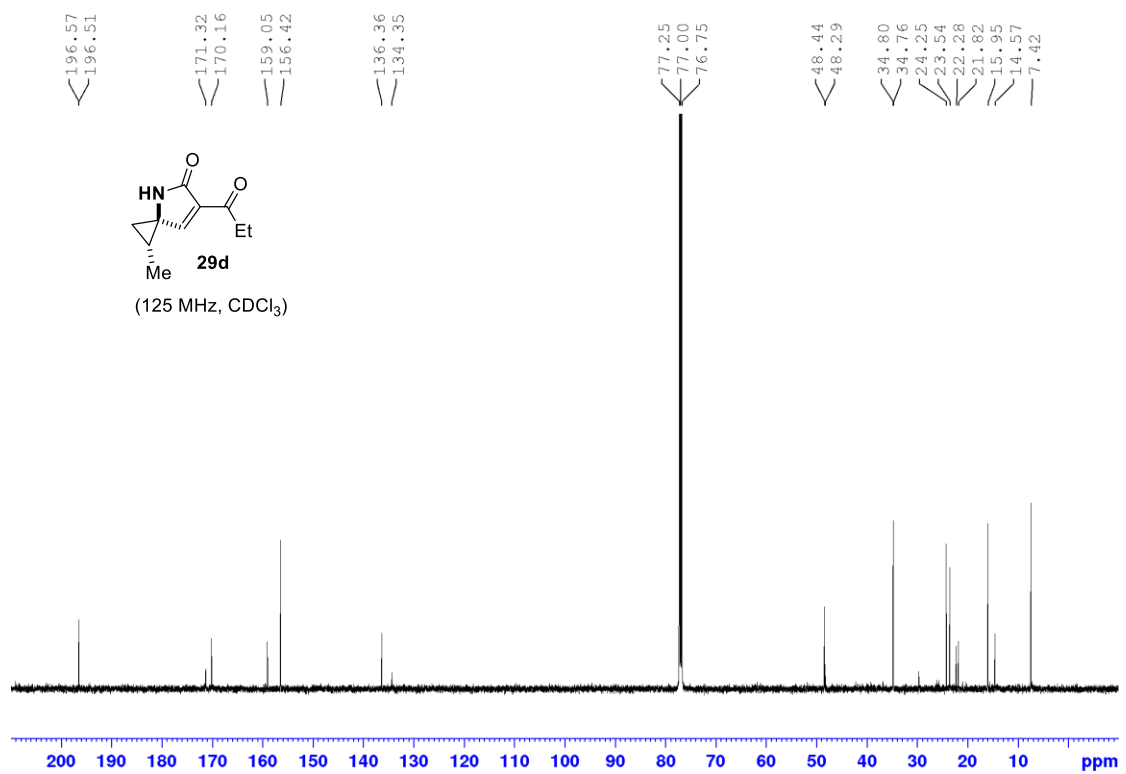
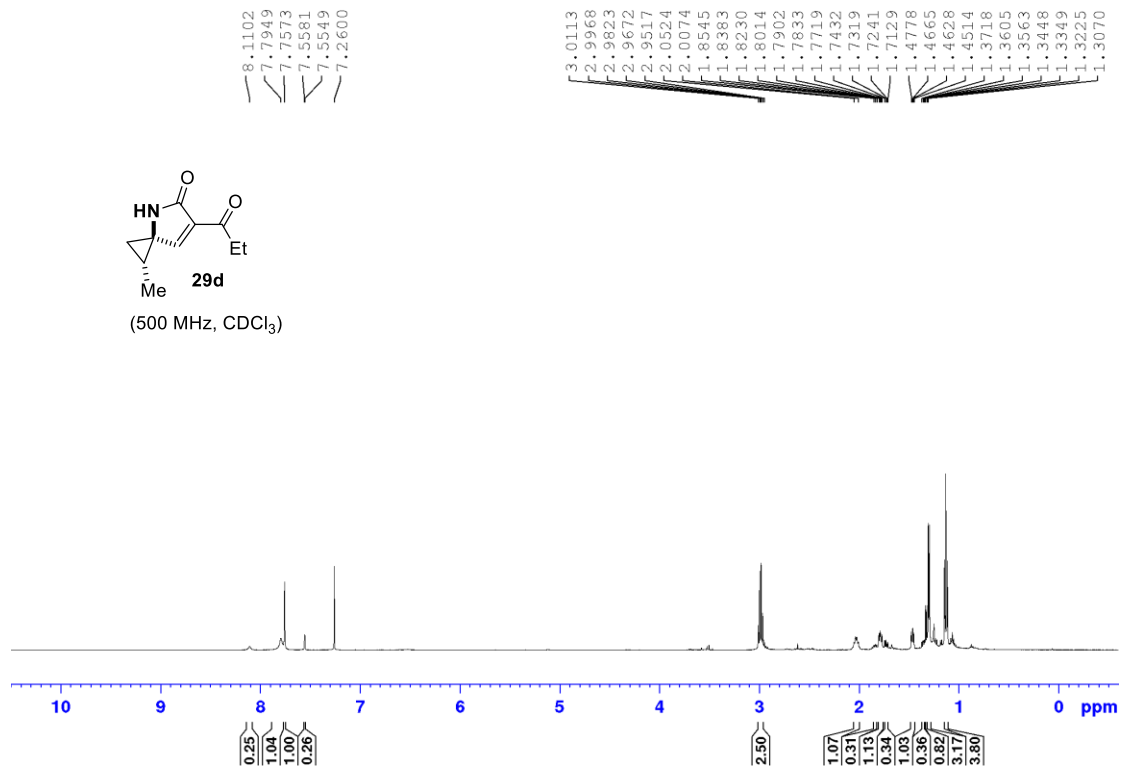


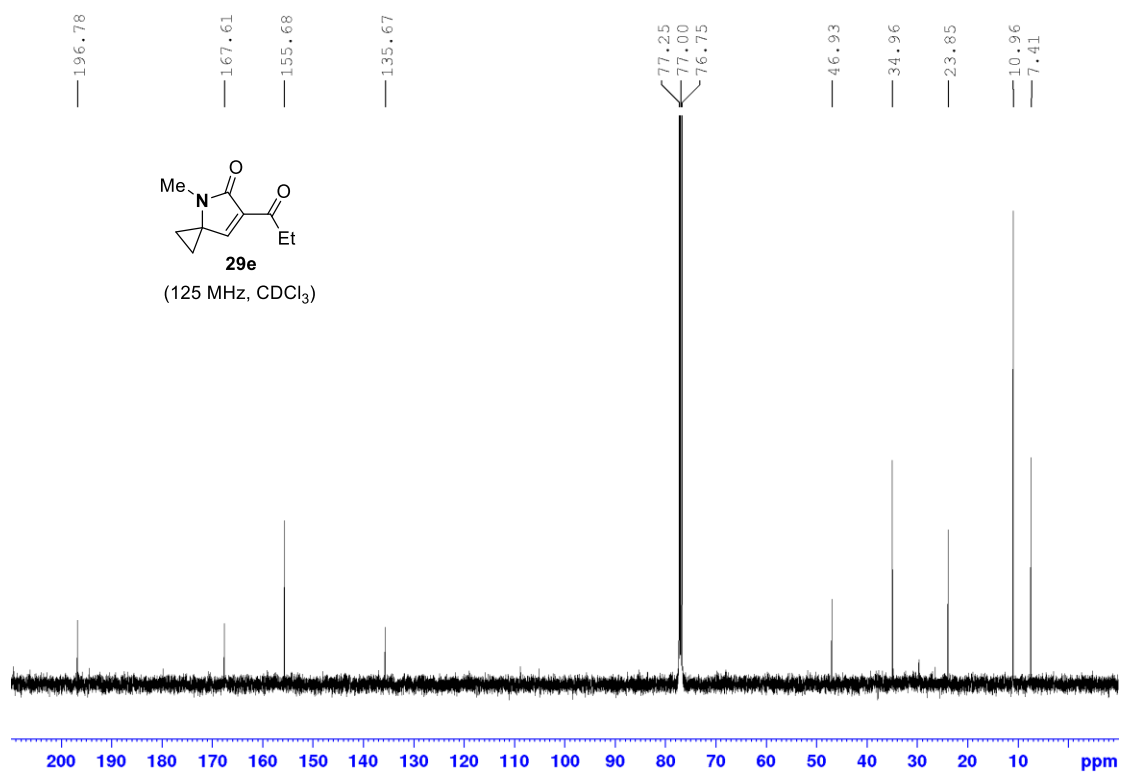
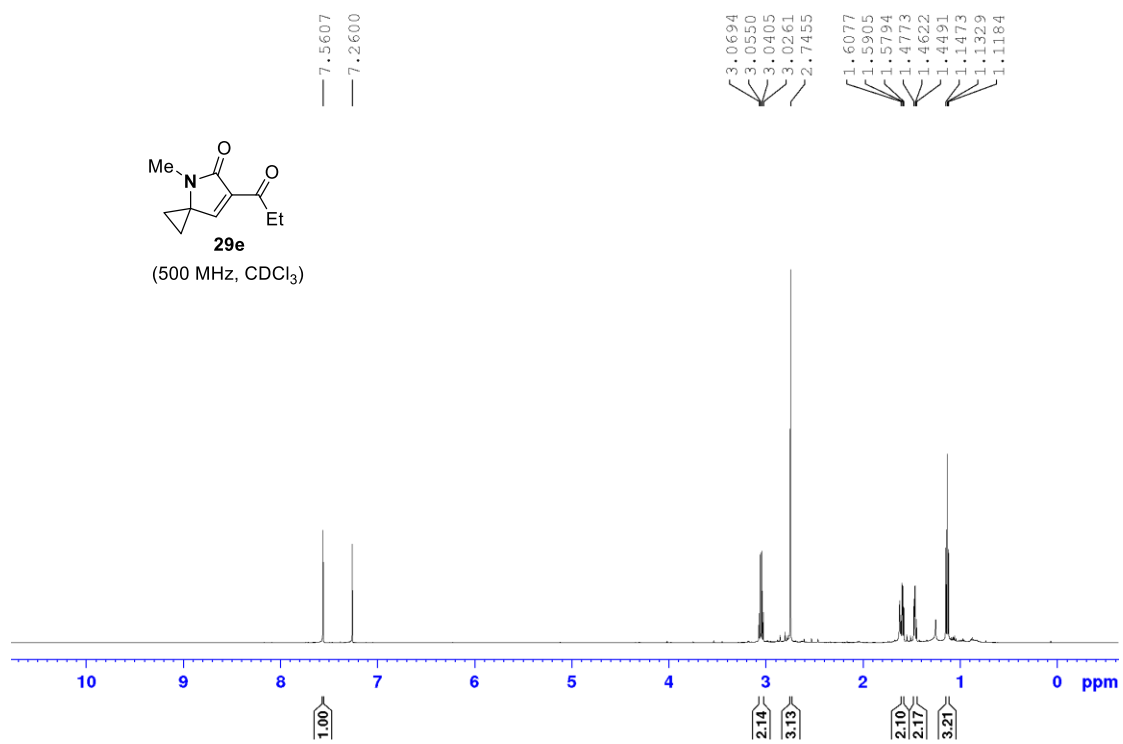
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 29a

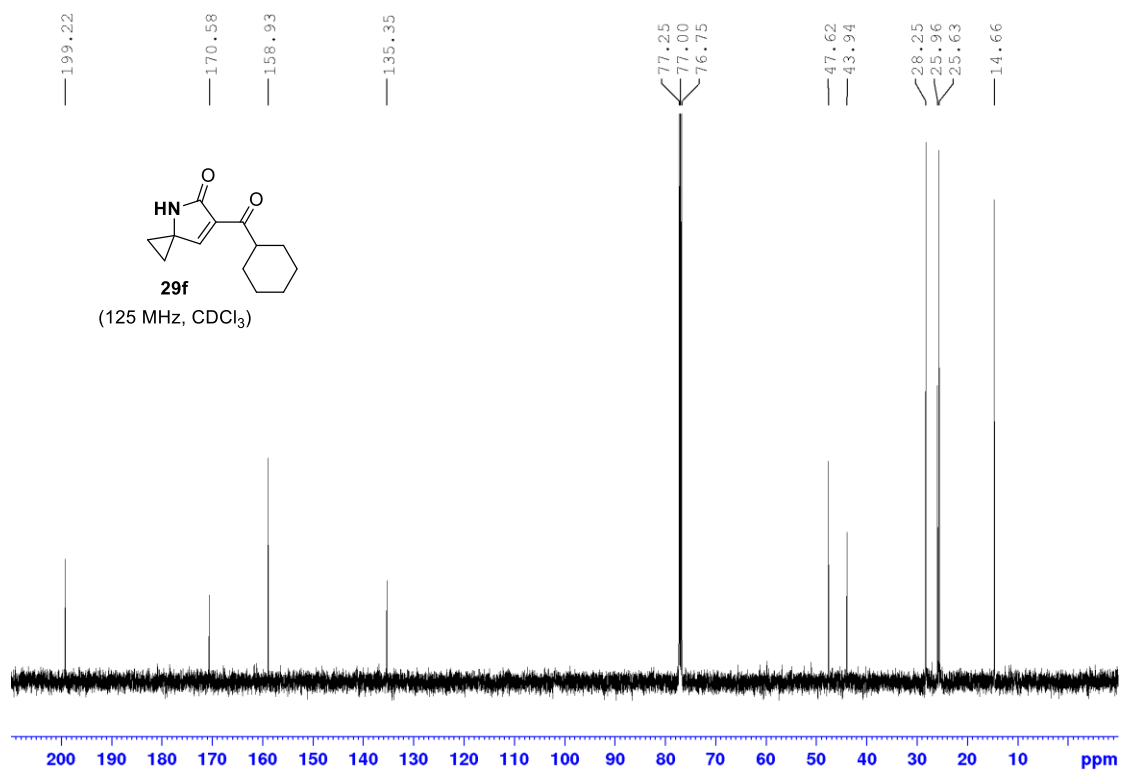
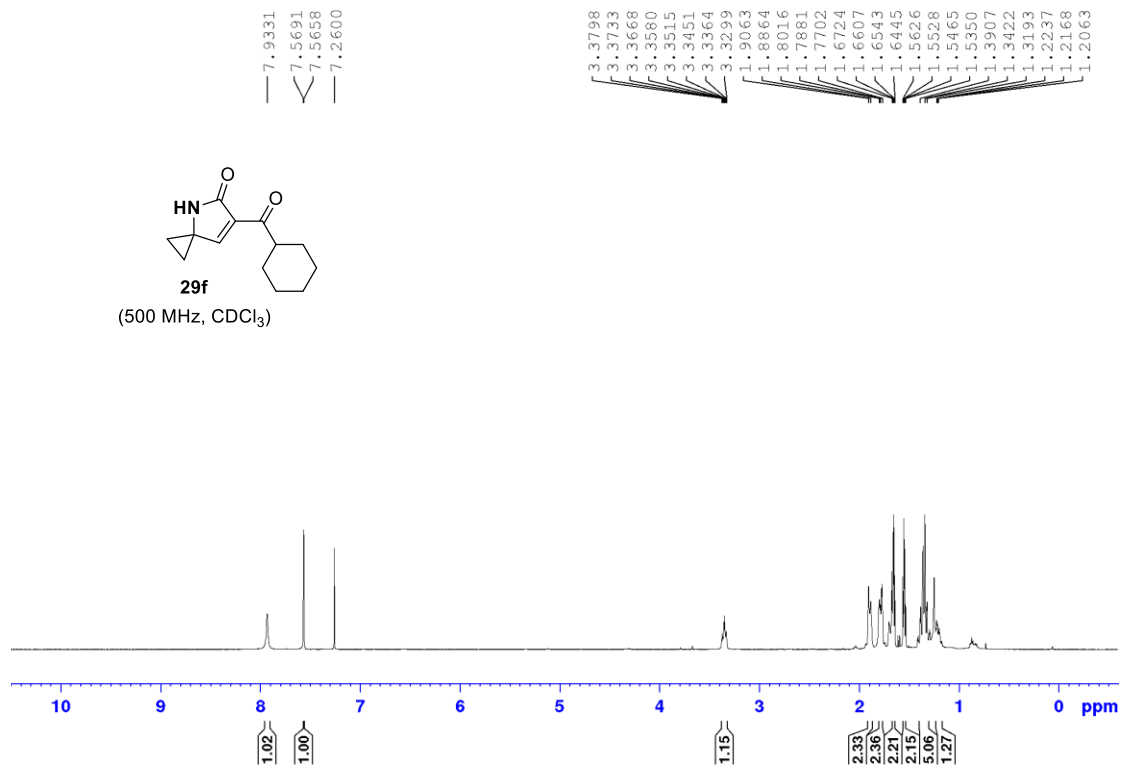


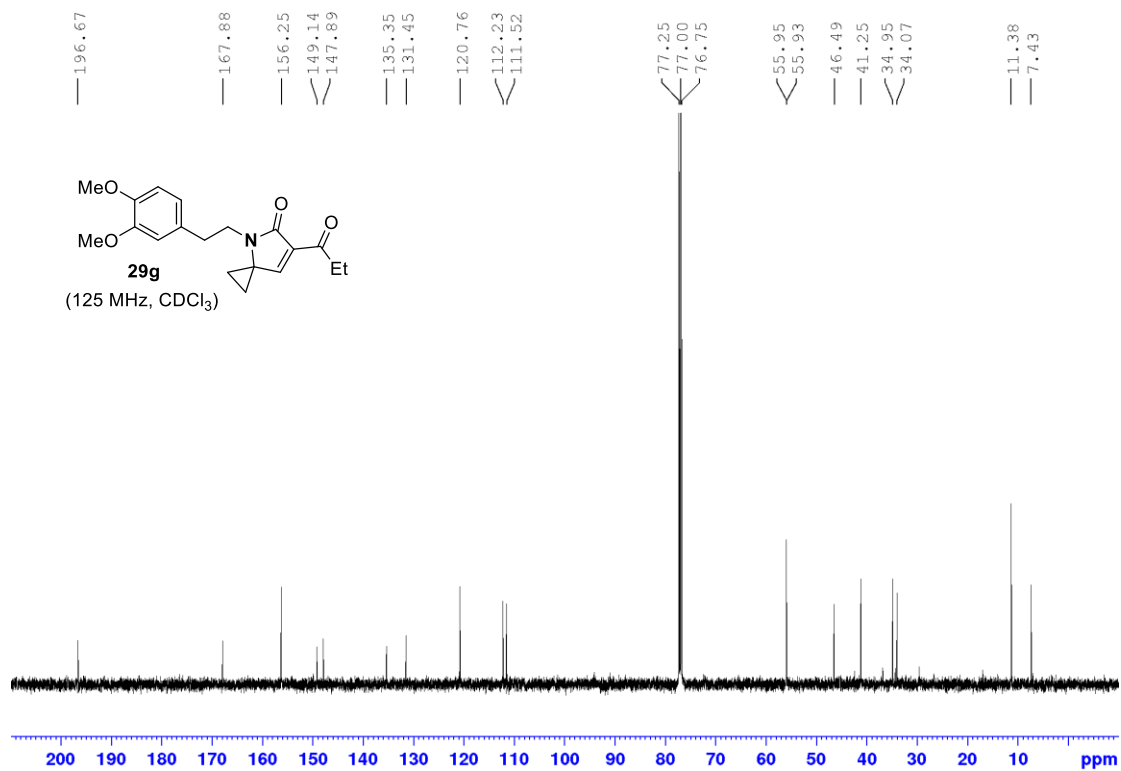
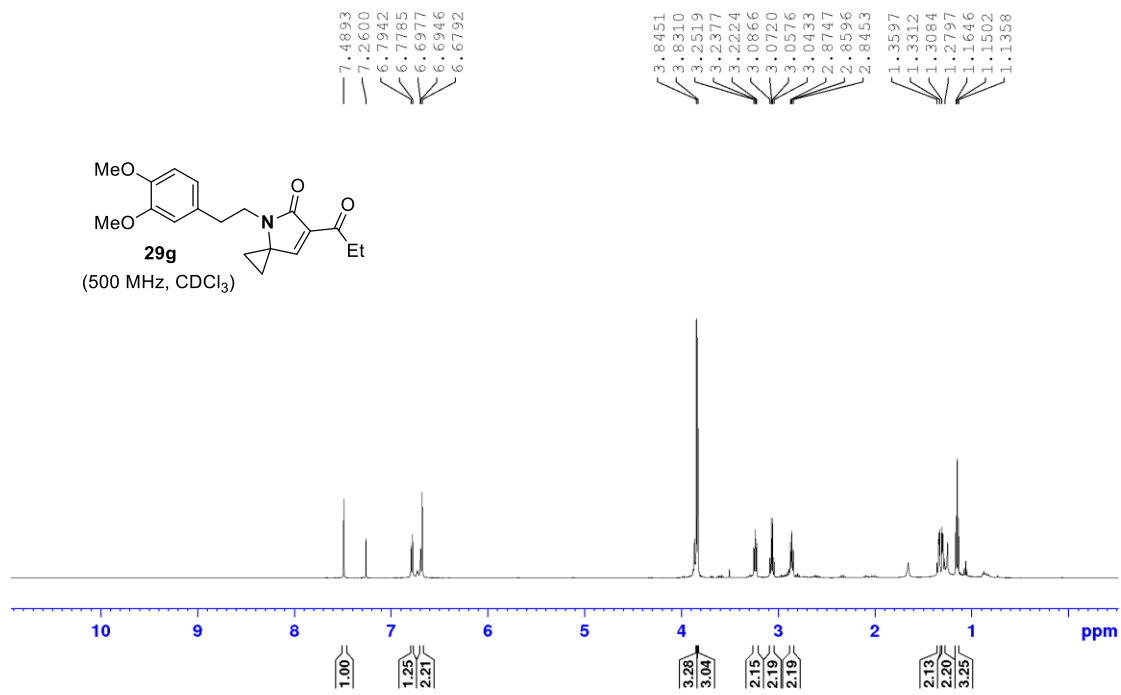


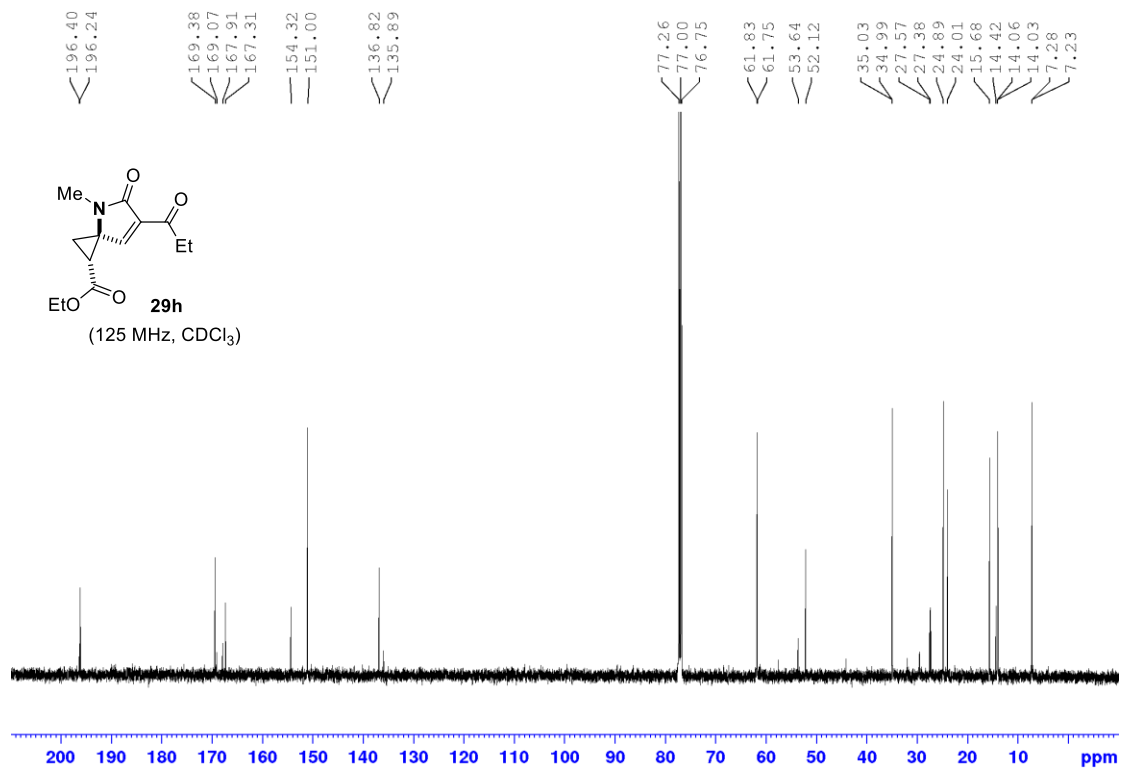
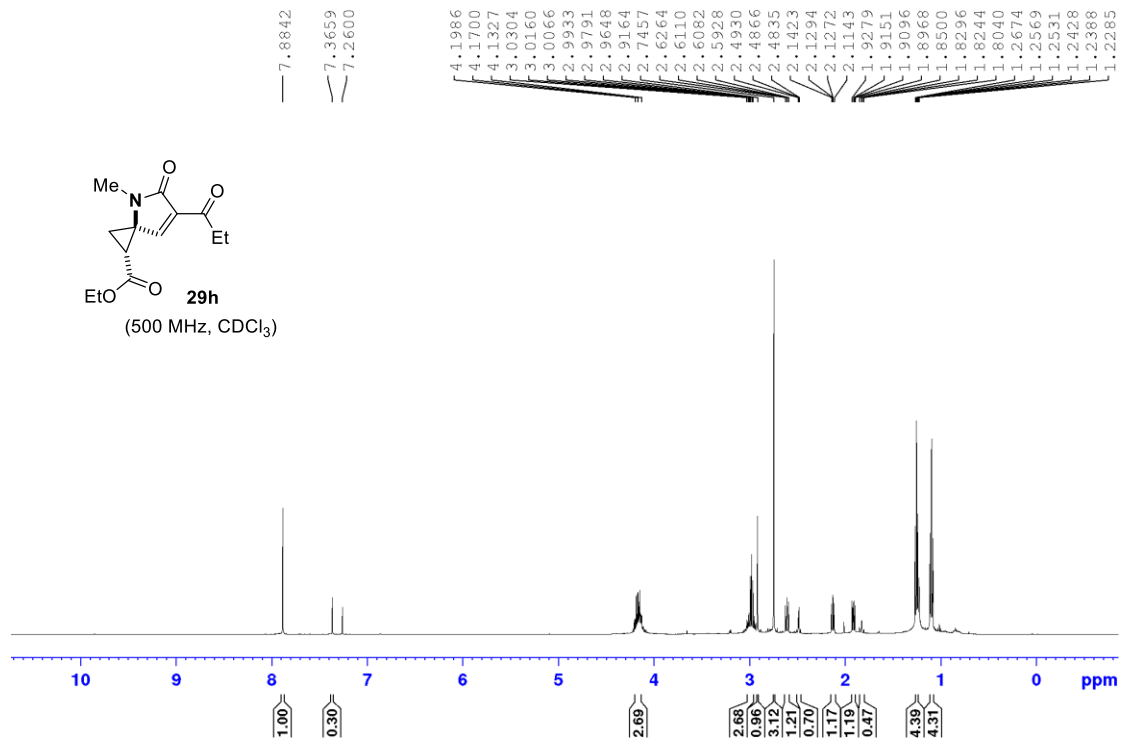




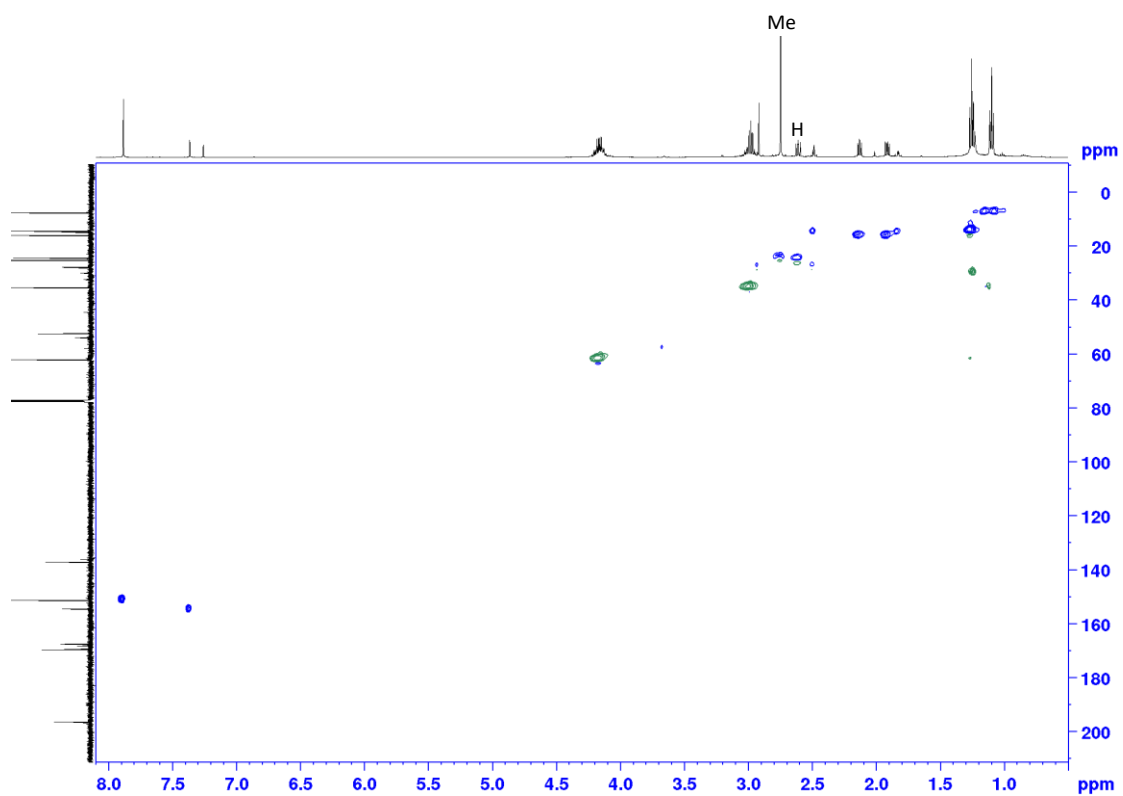
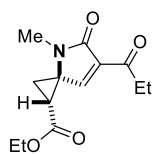




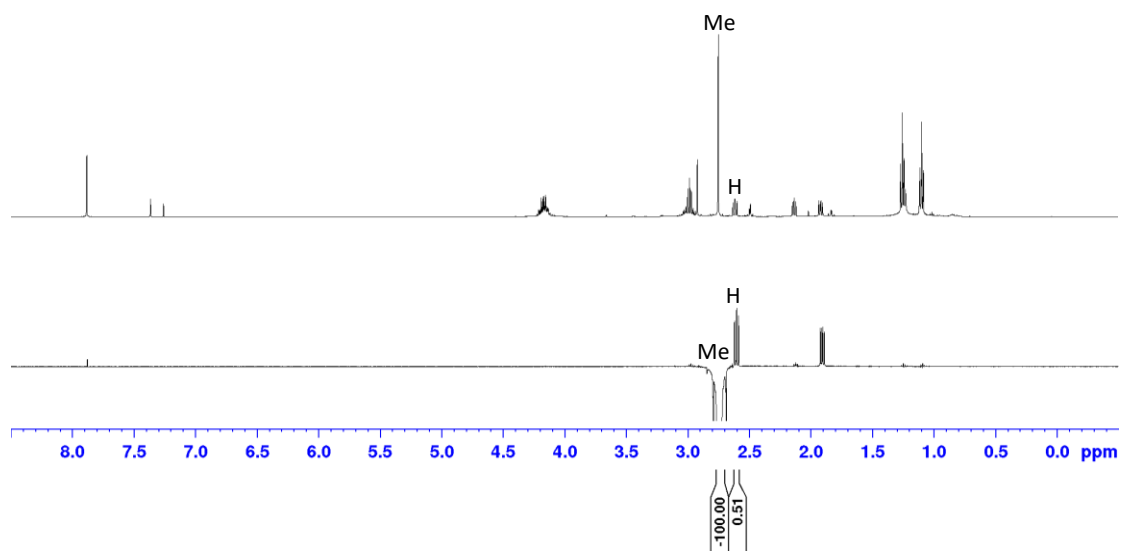
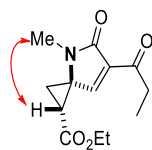


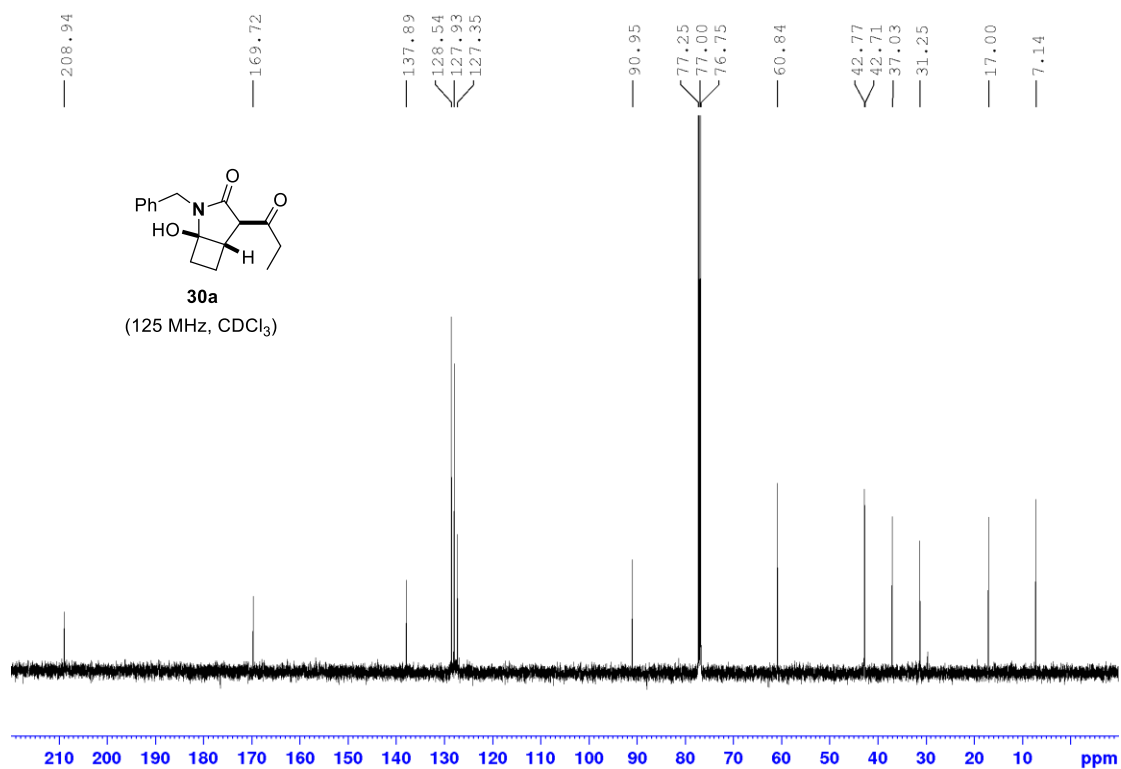
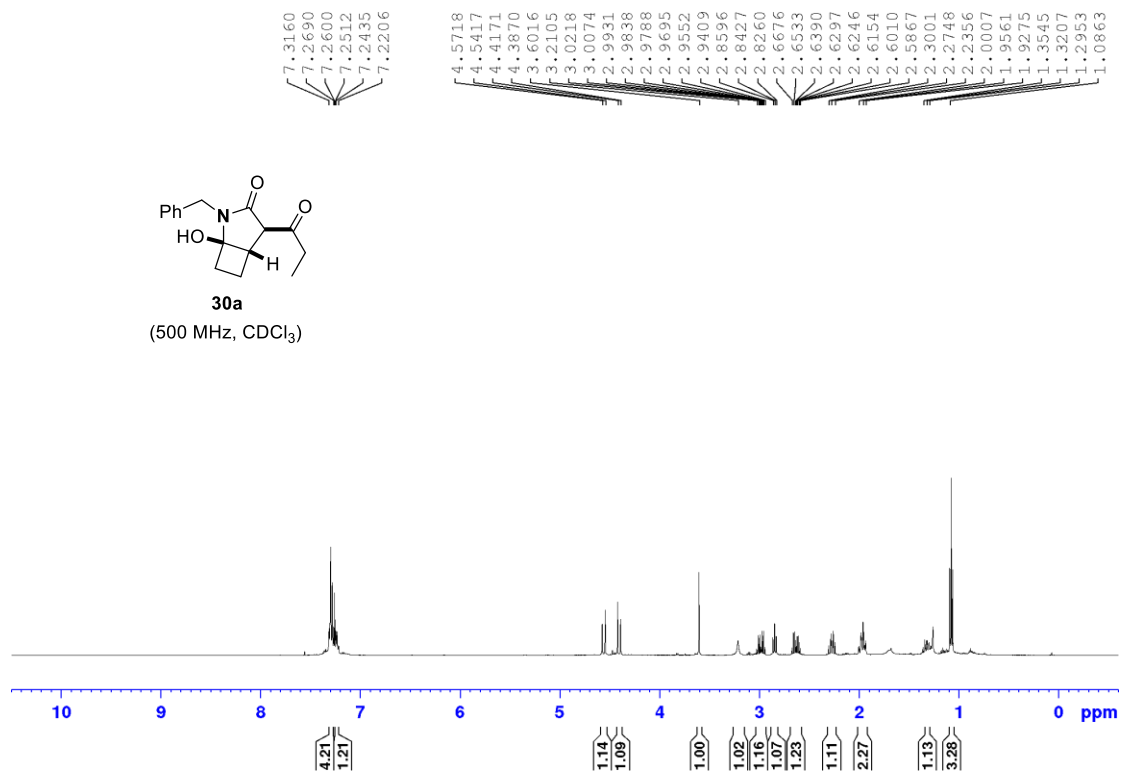


Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 29h

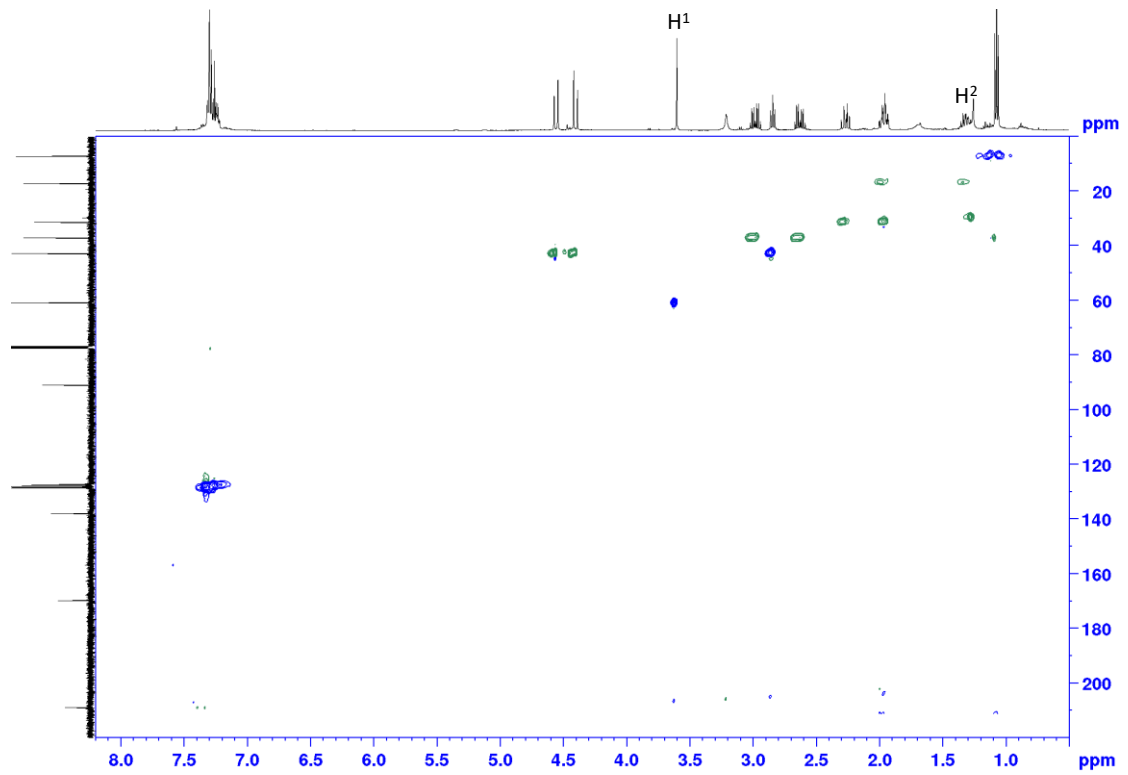
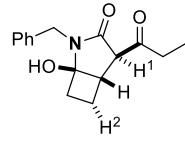


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 29h

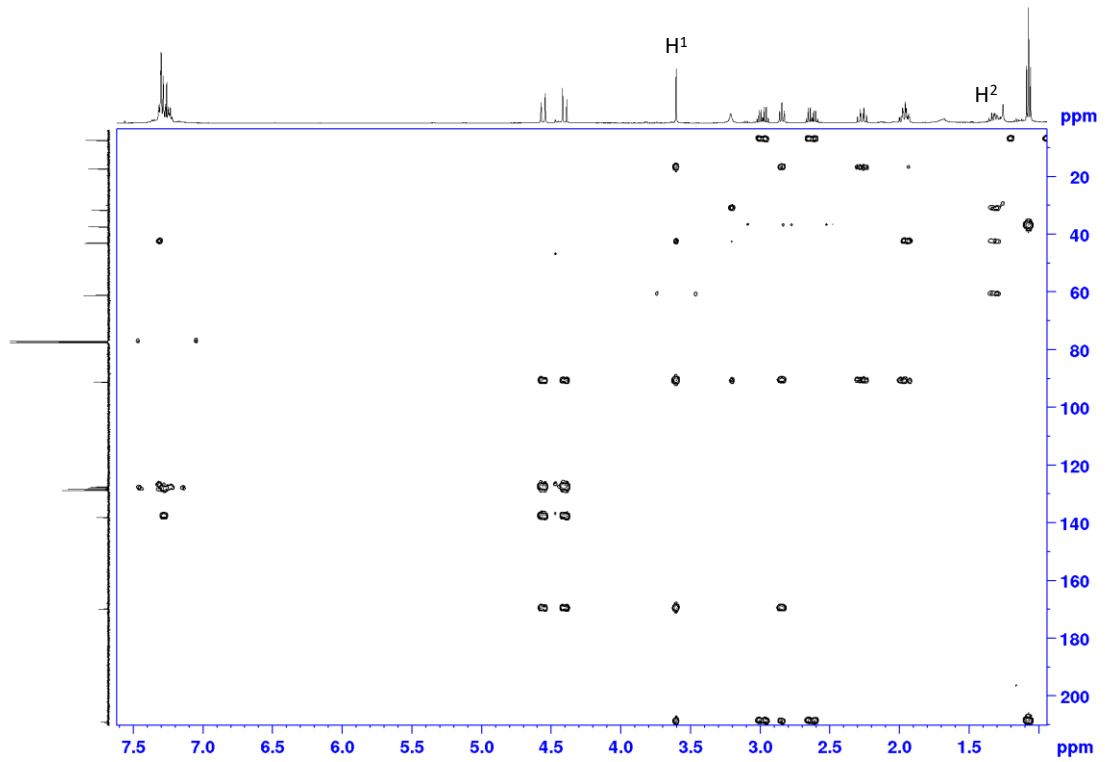
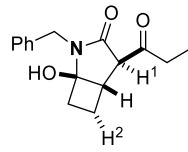




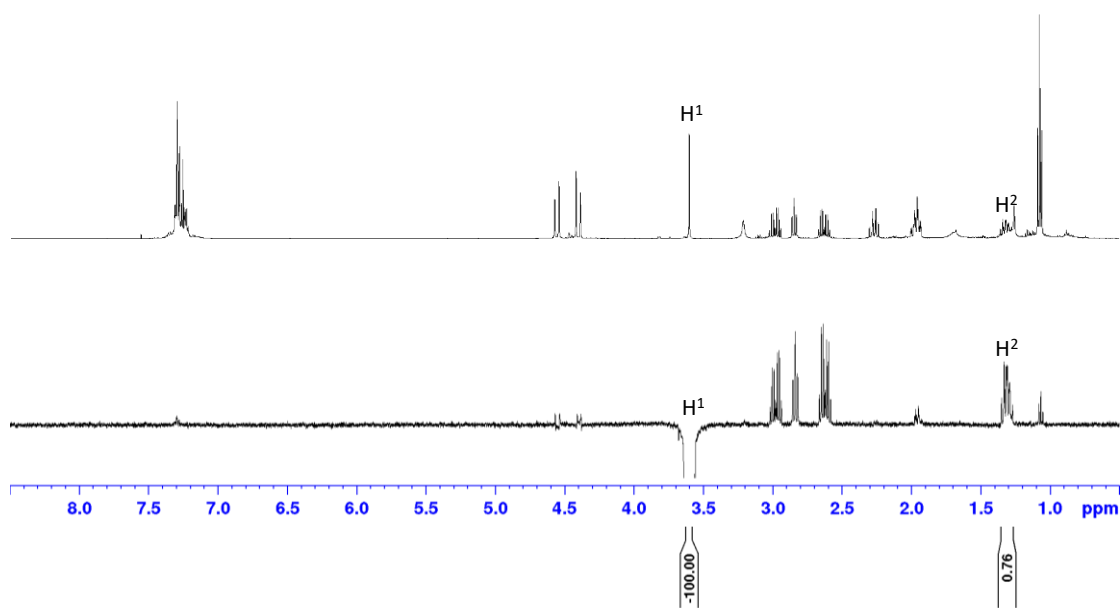
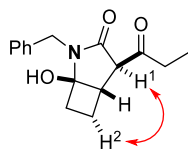
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 30a

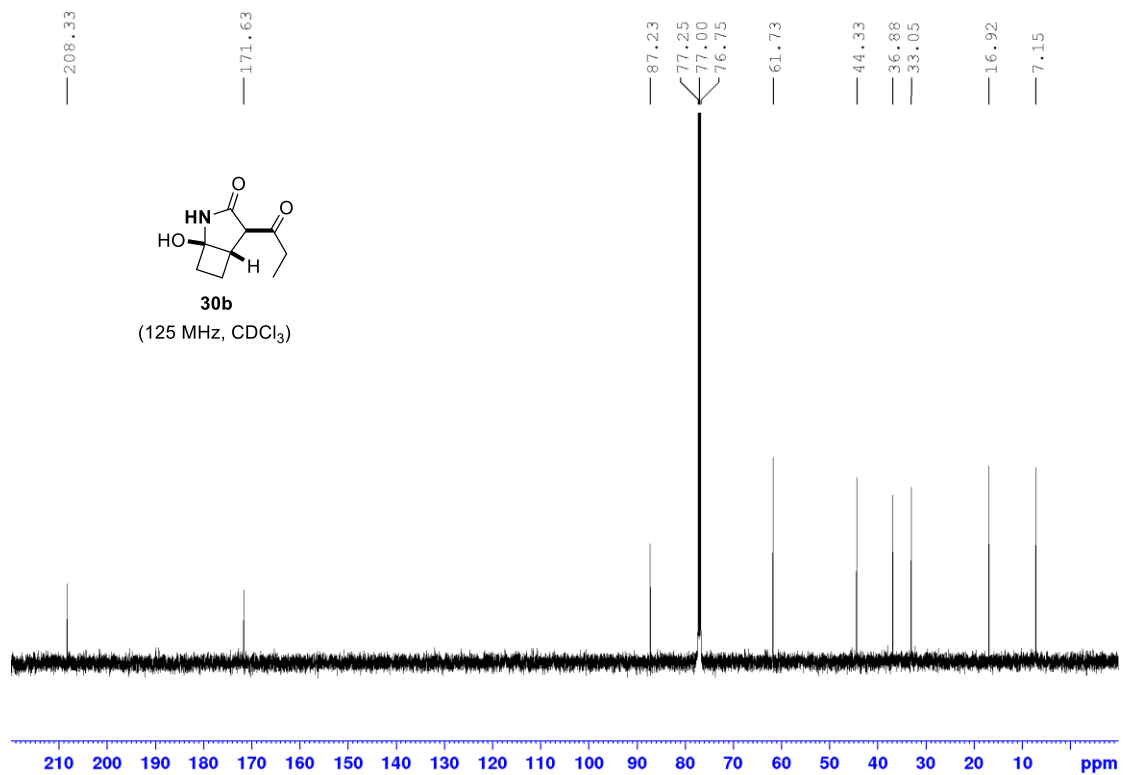
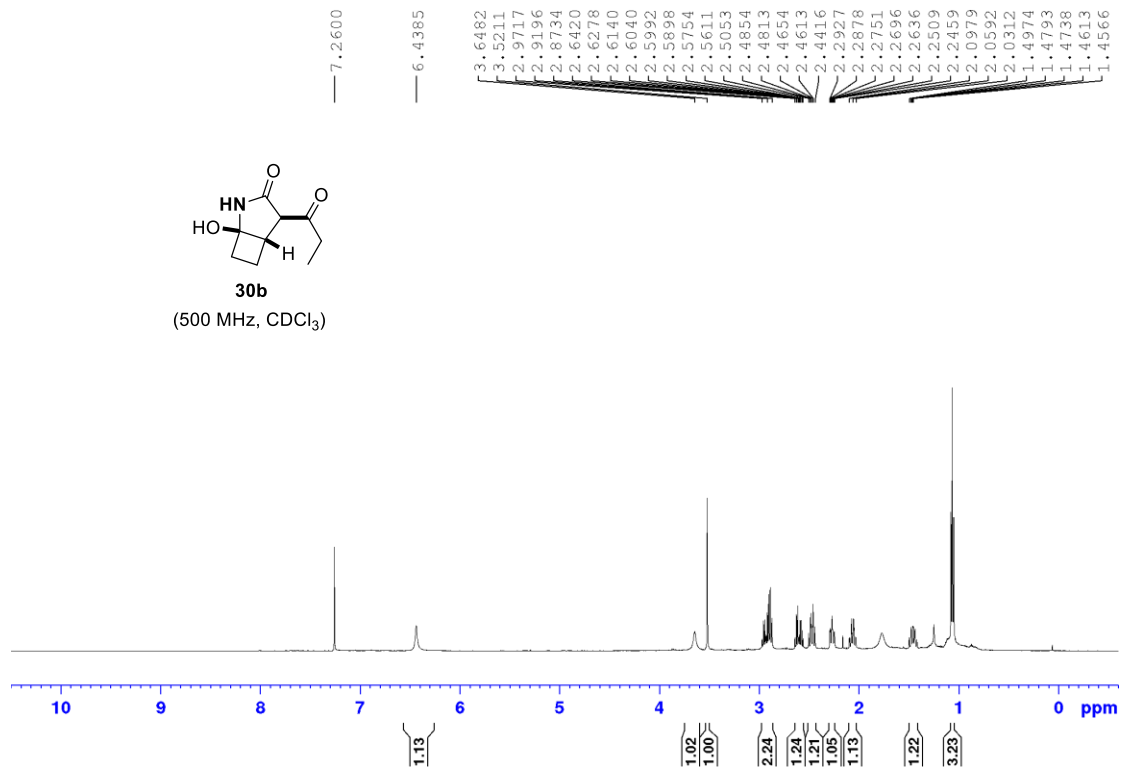


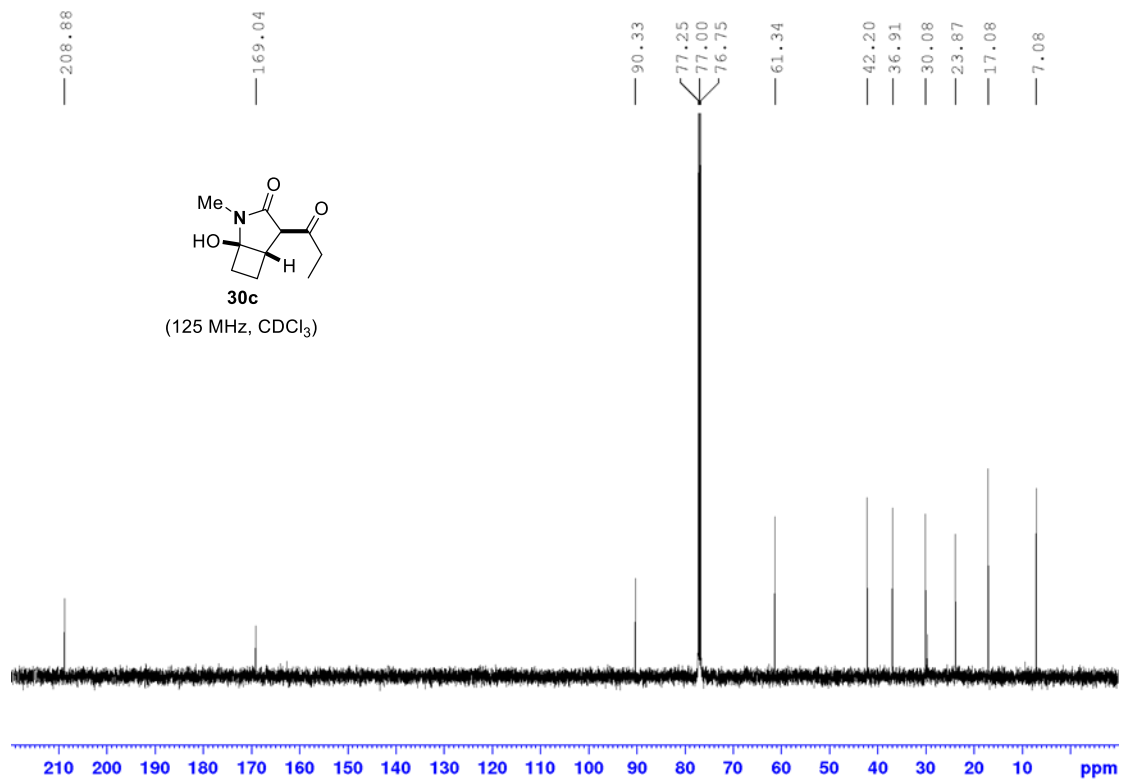
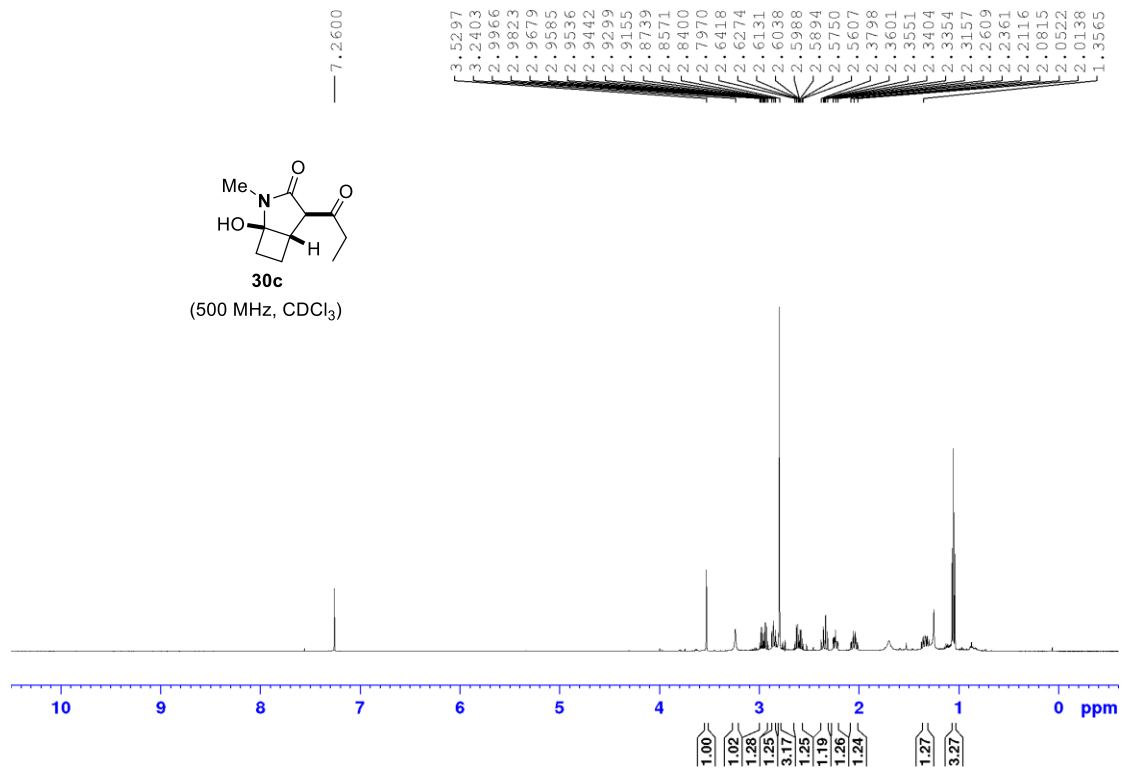
Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 30a

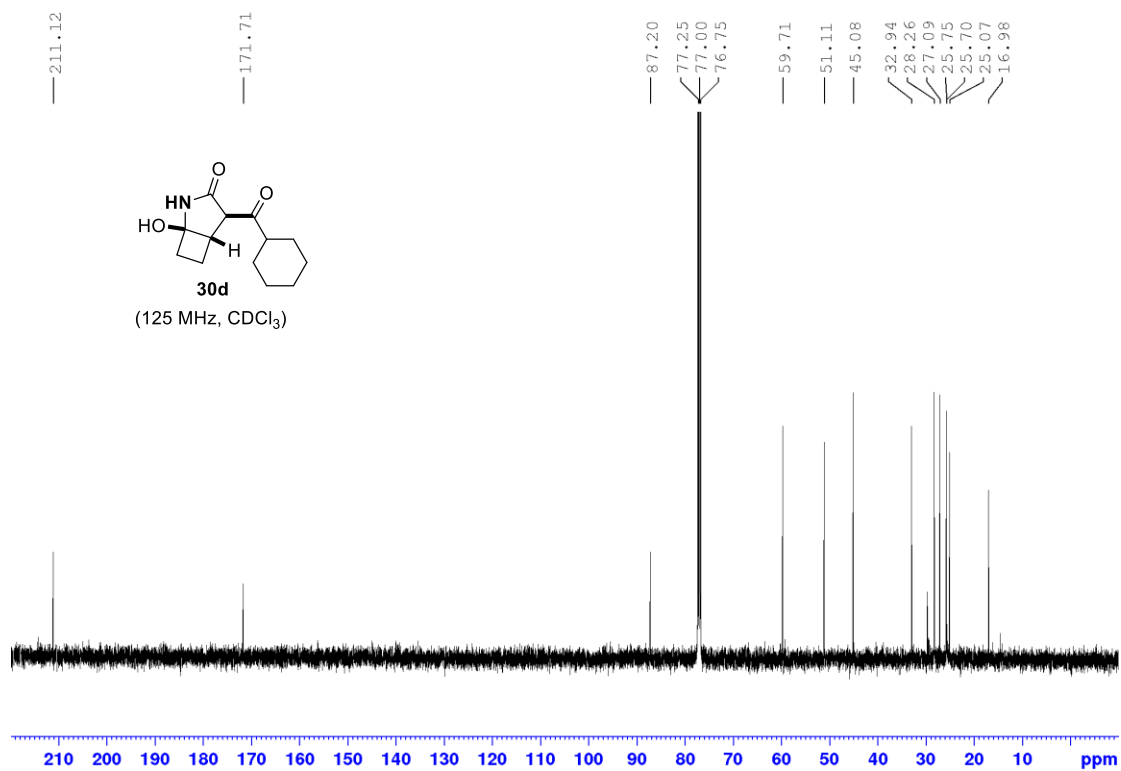
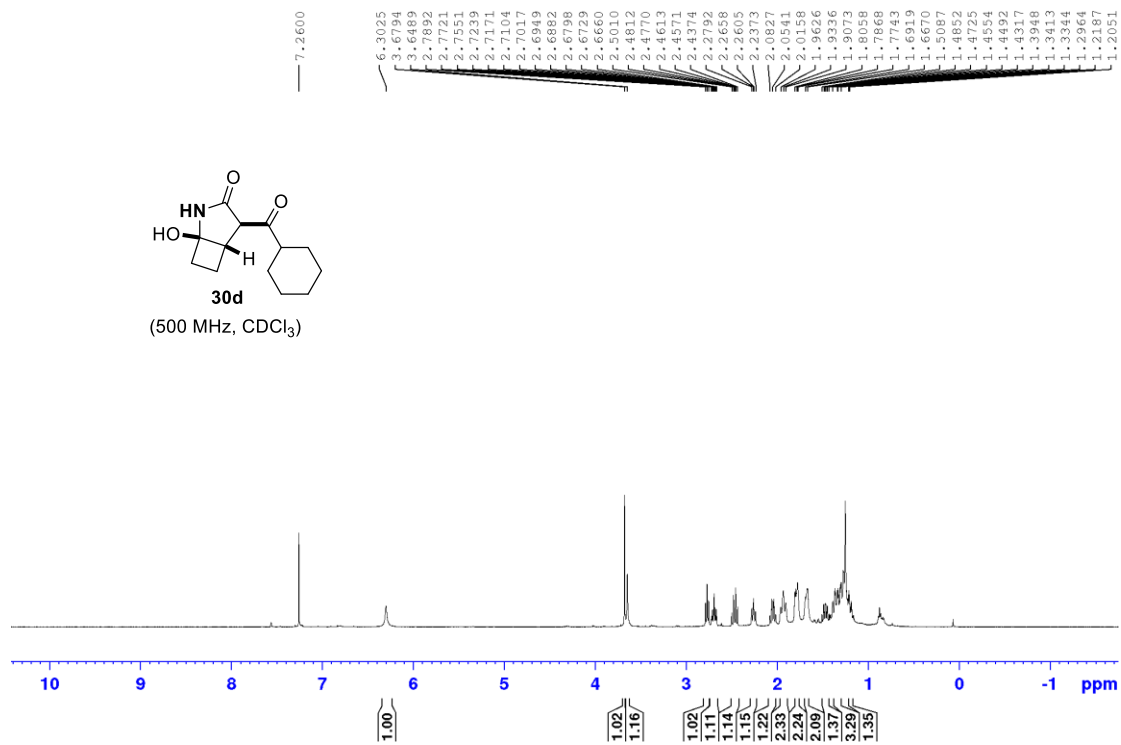


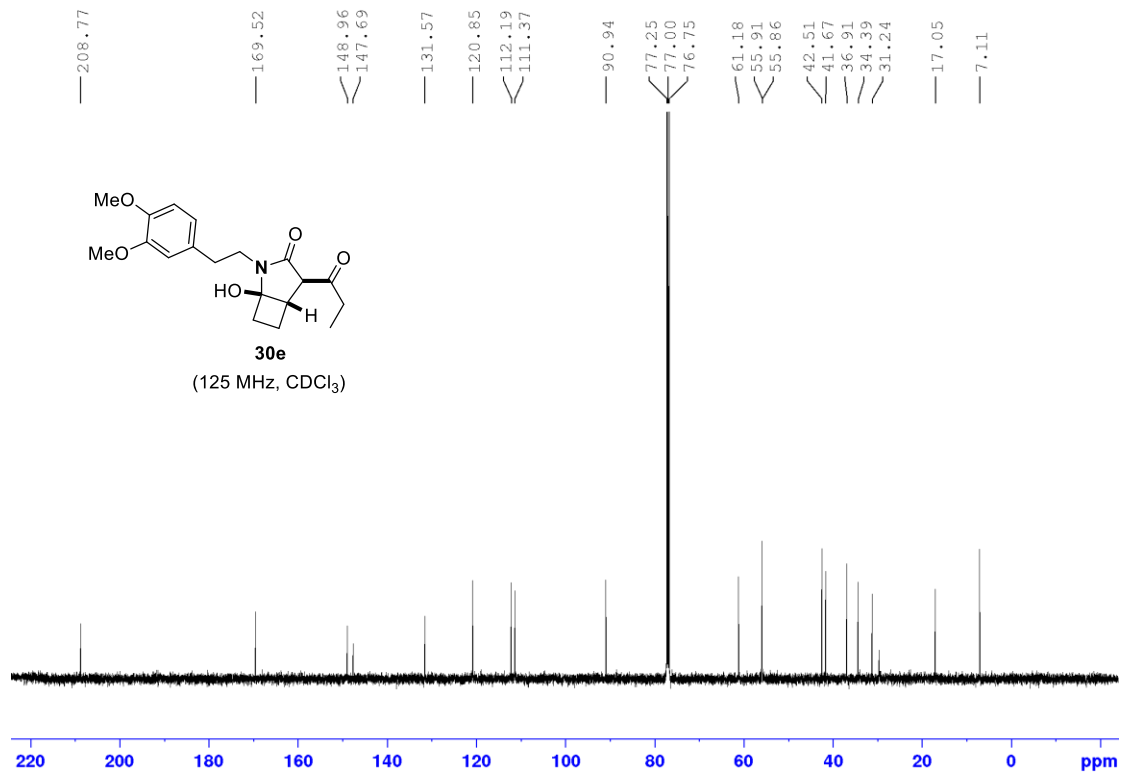
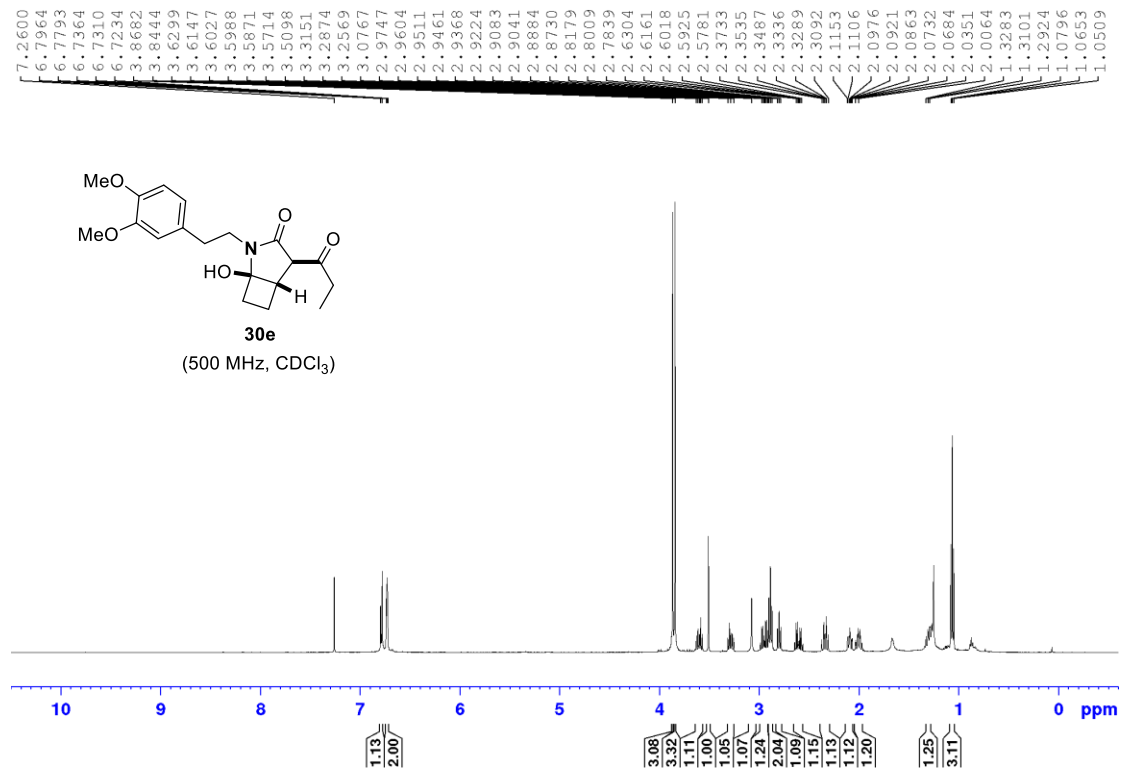
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 30a

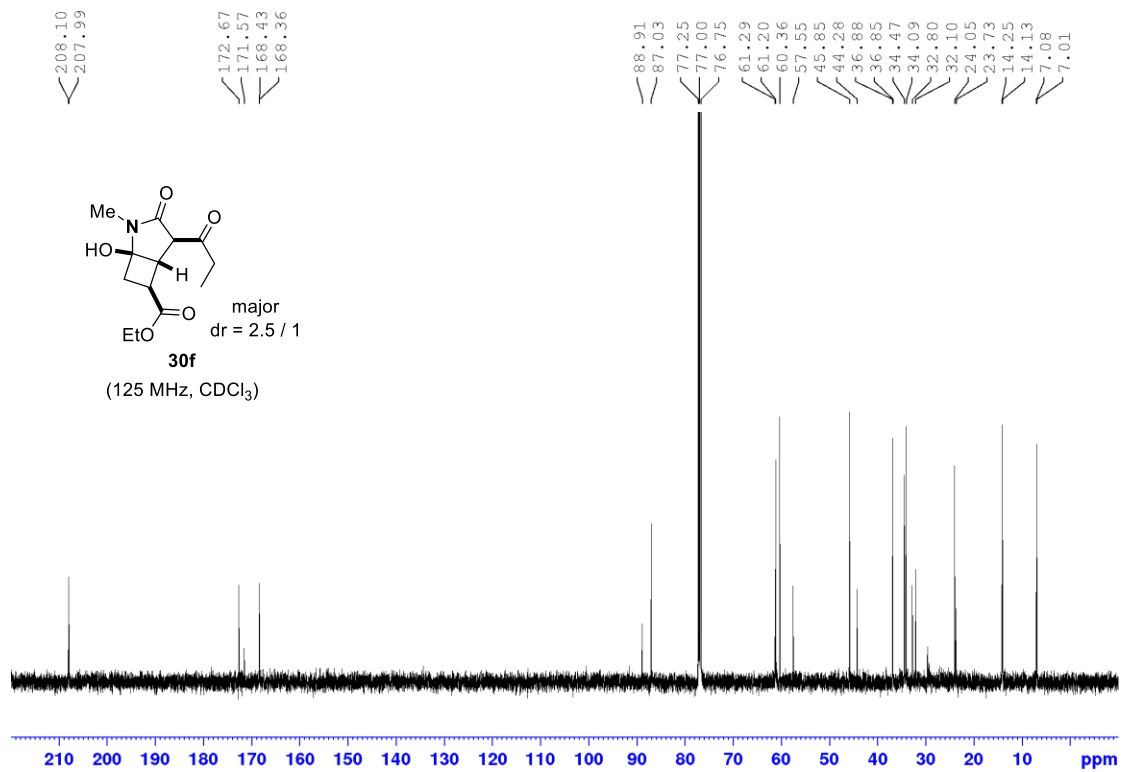
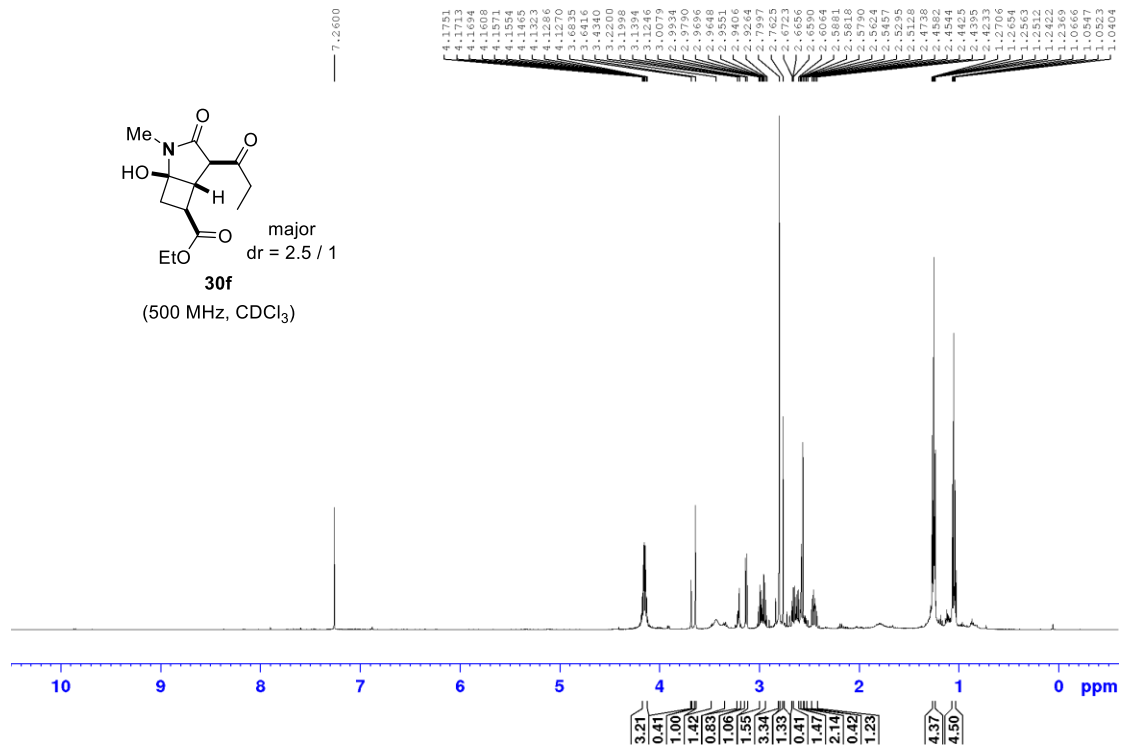




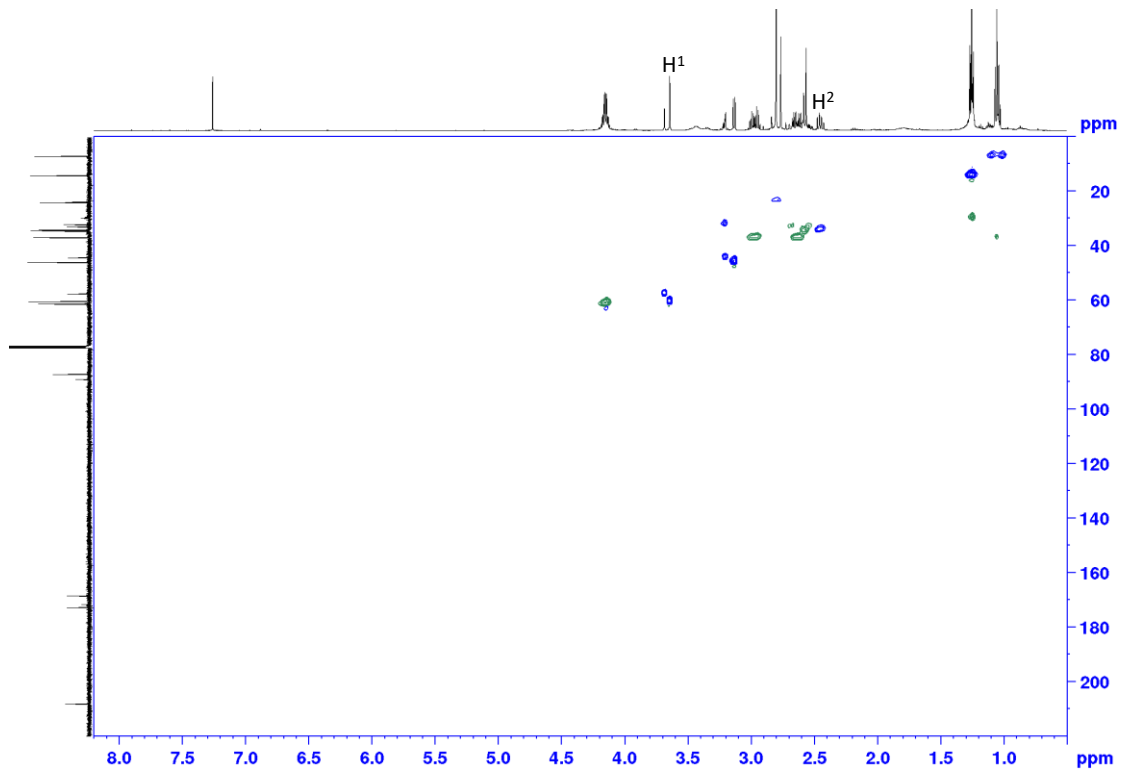
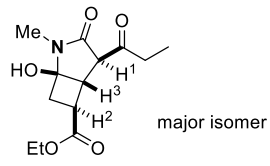




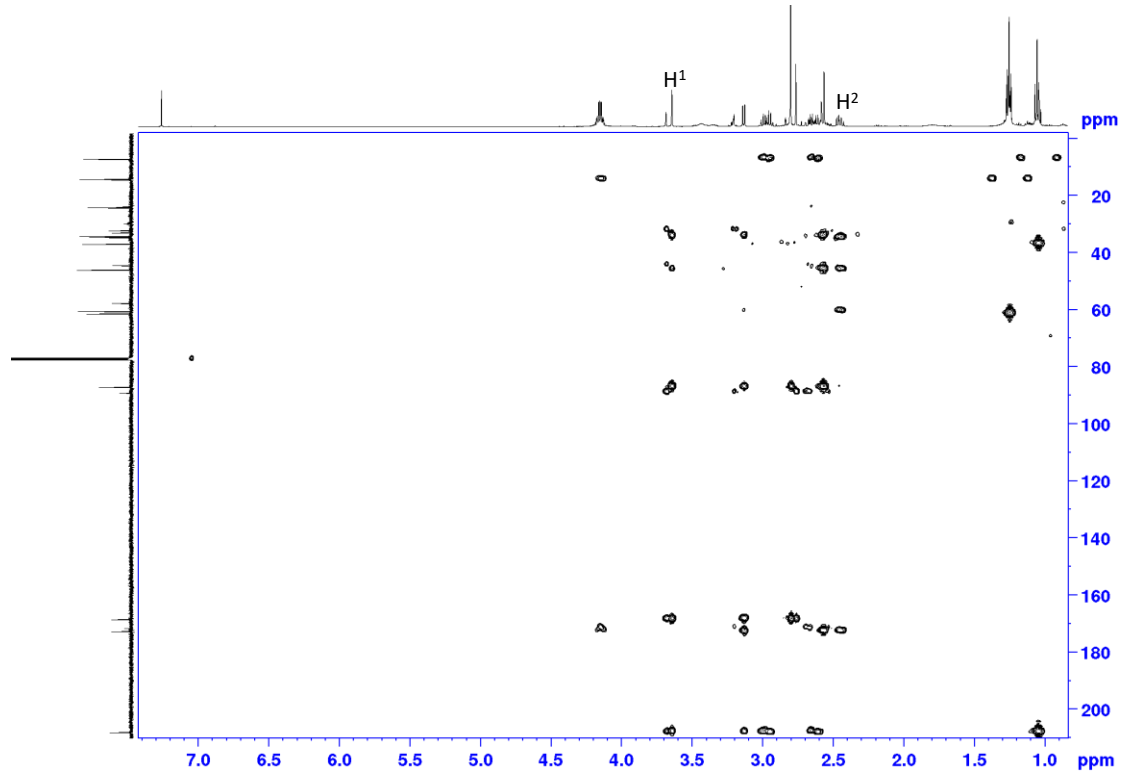
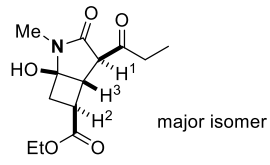




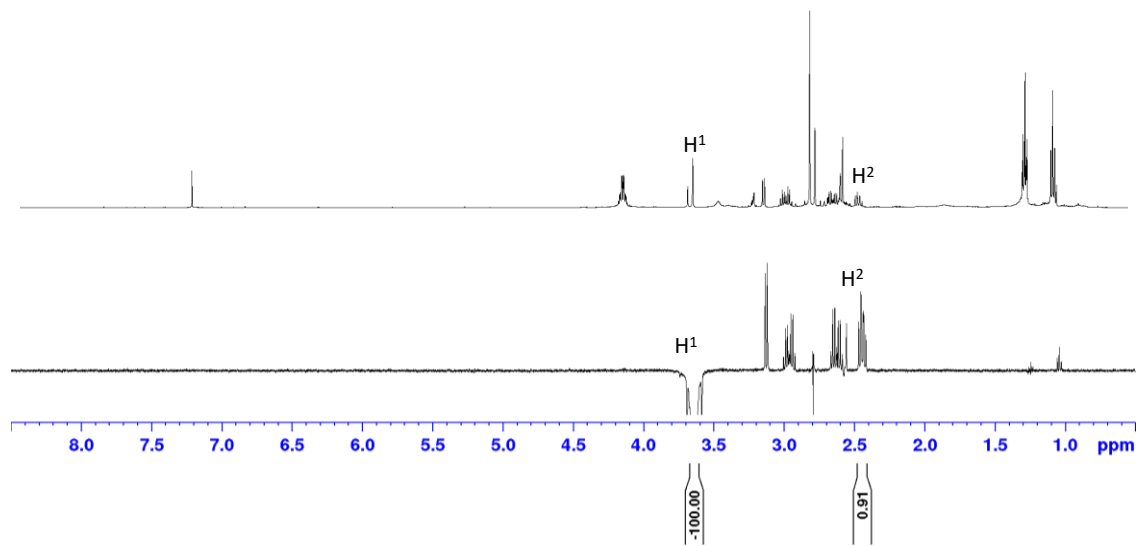
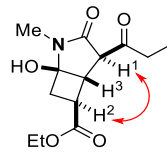
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 30f

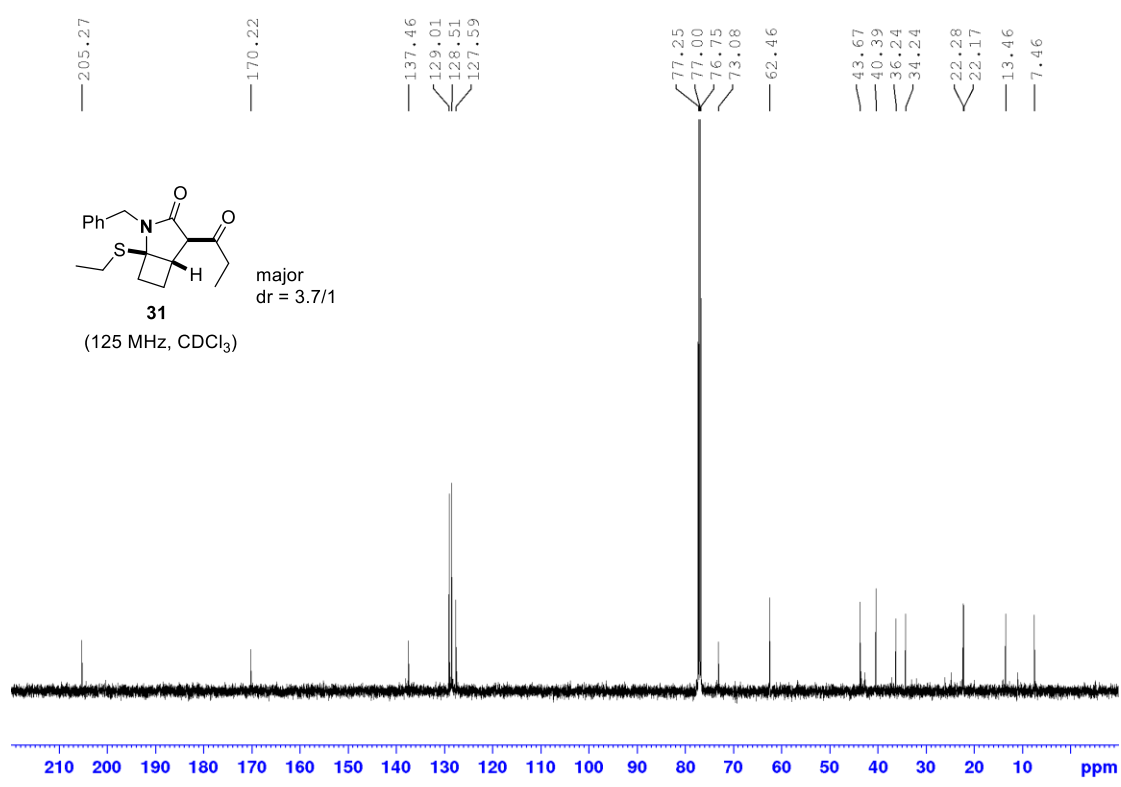
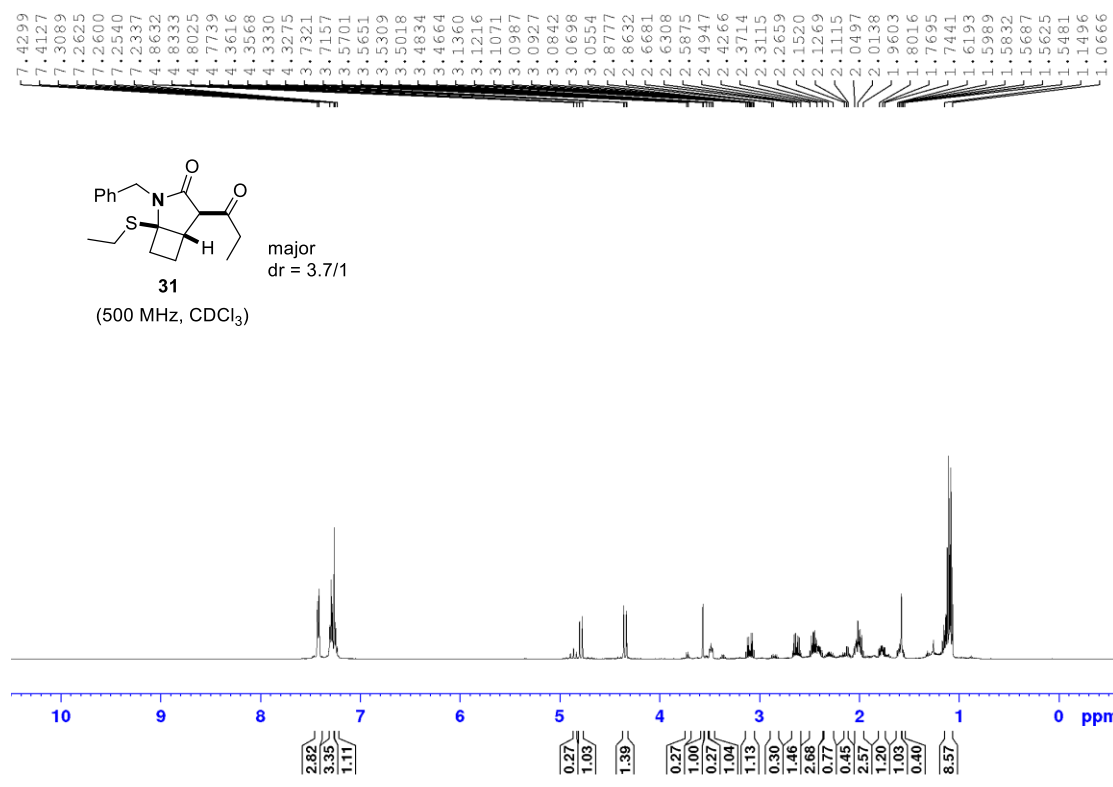


Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 30f

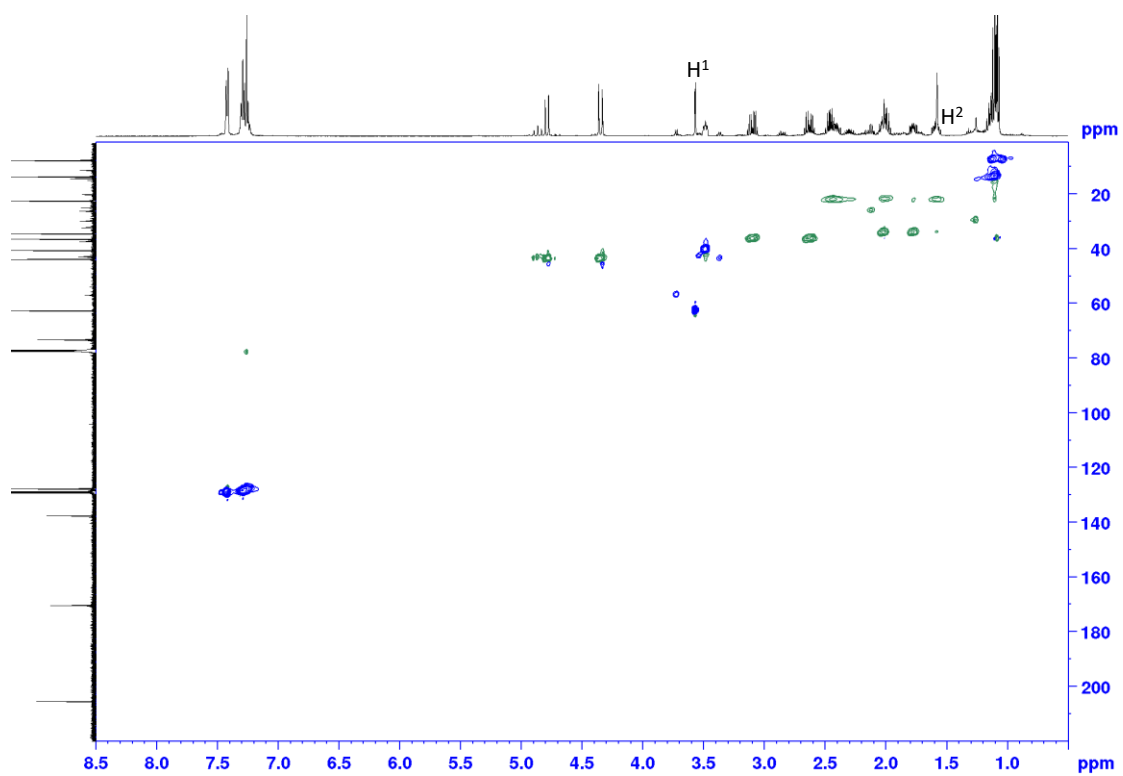
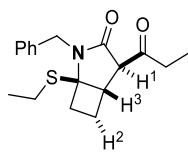


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 30f

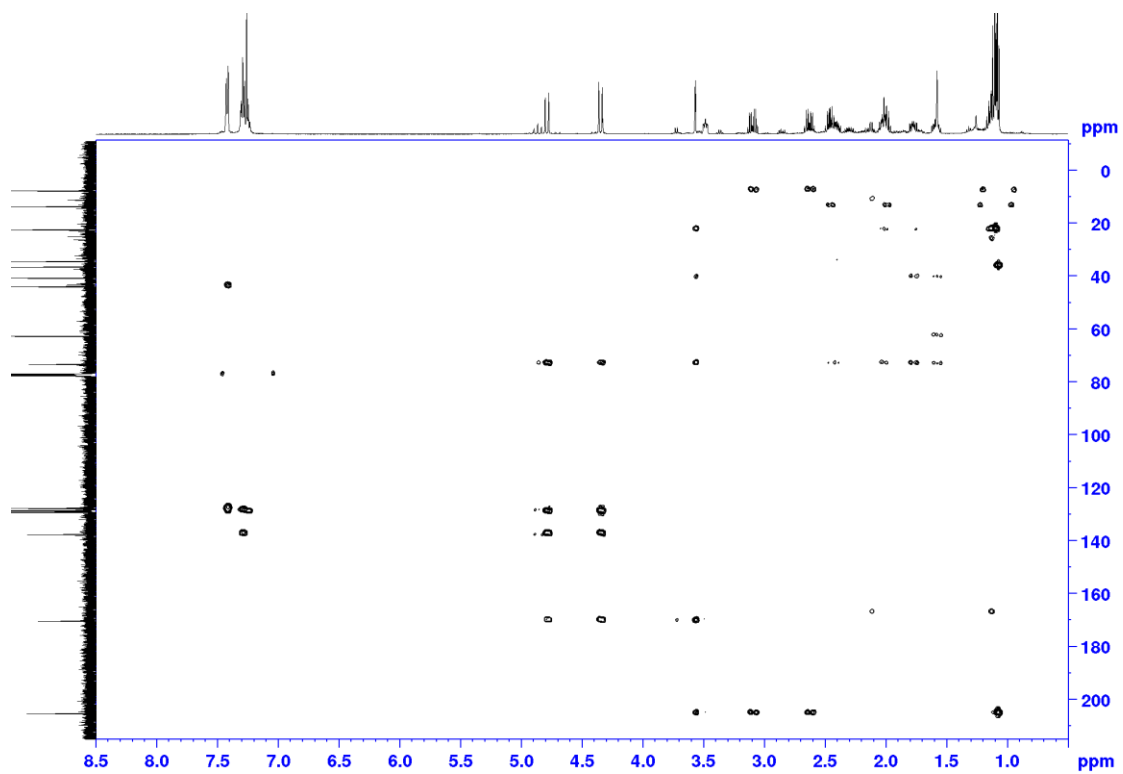
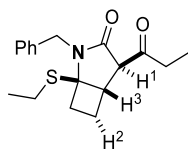




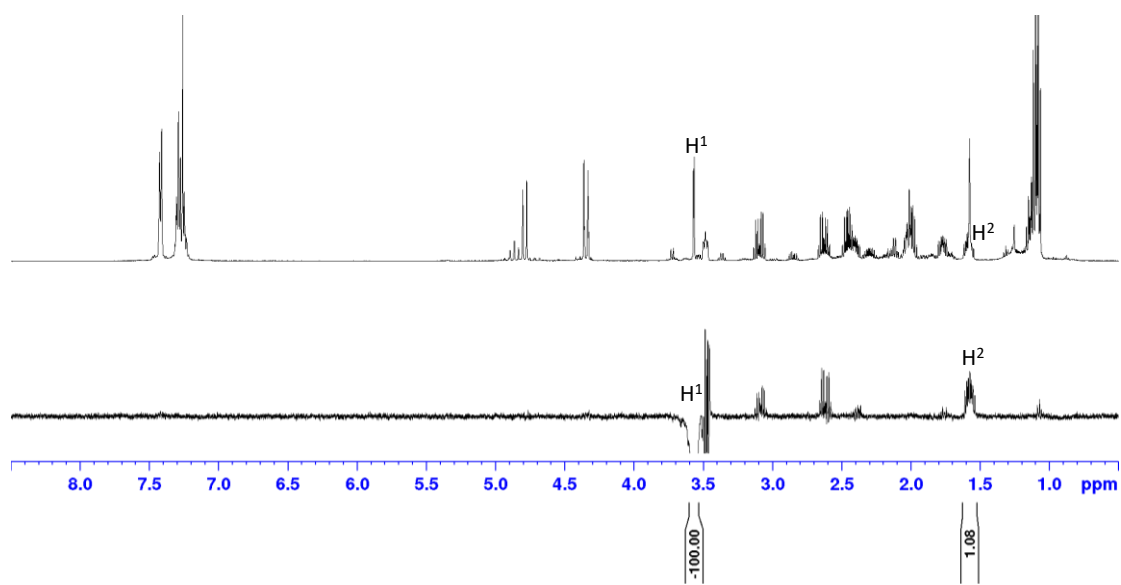
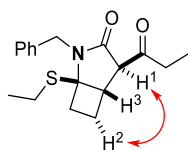
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 31

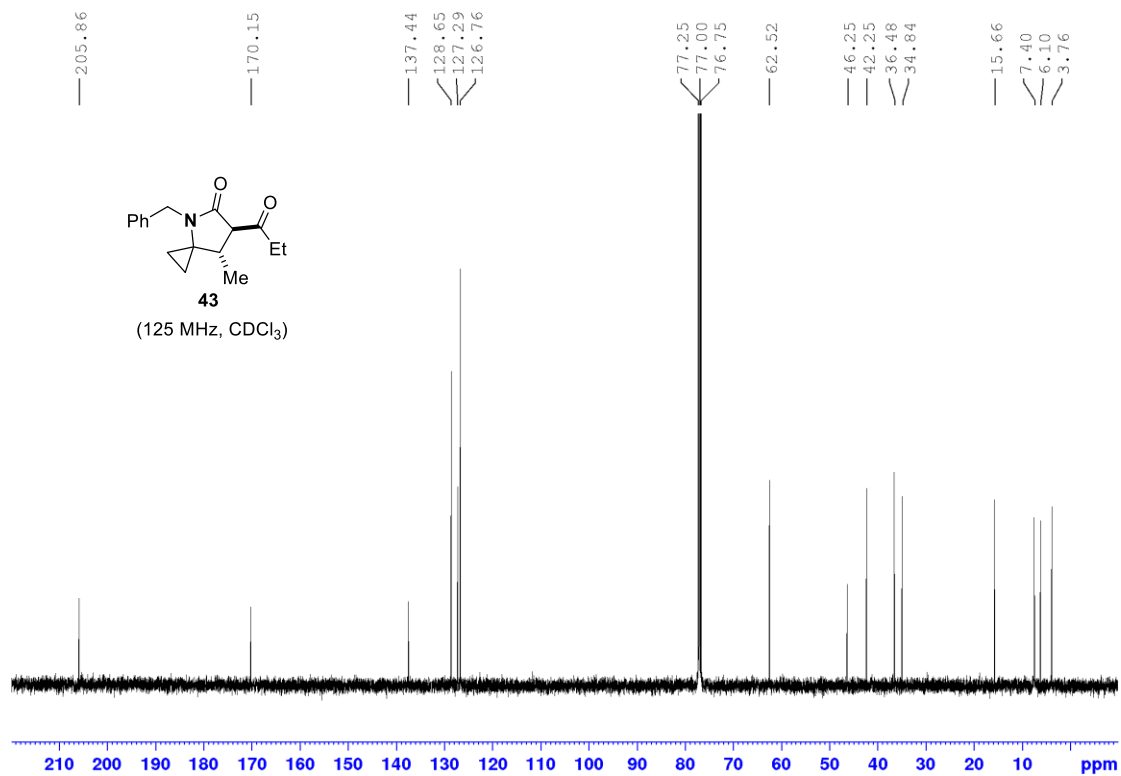
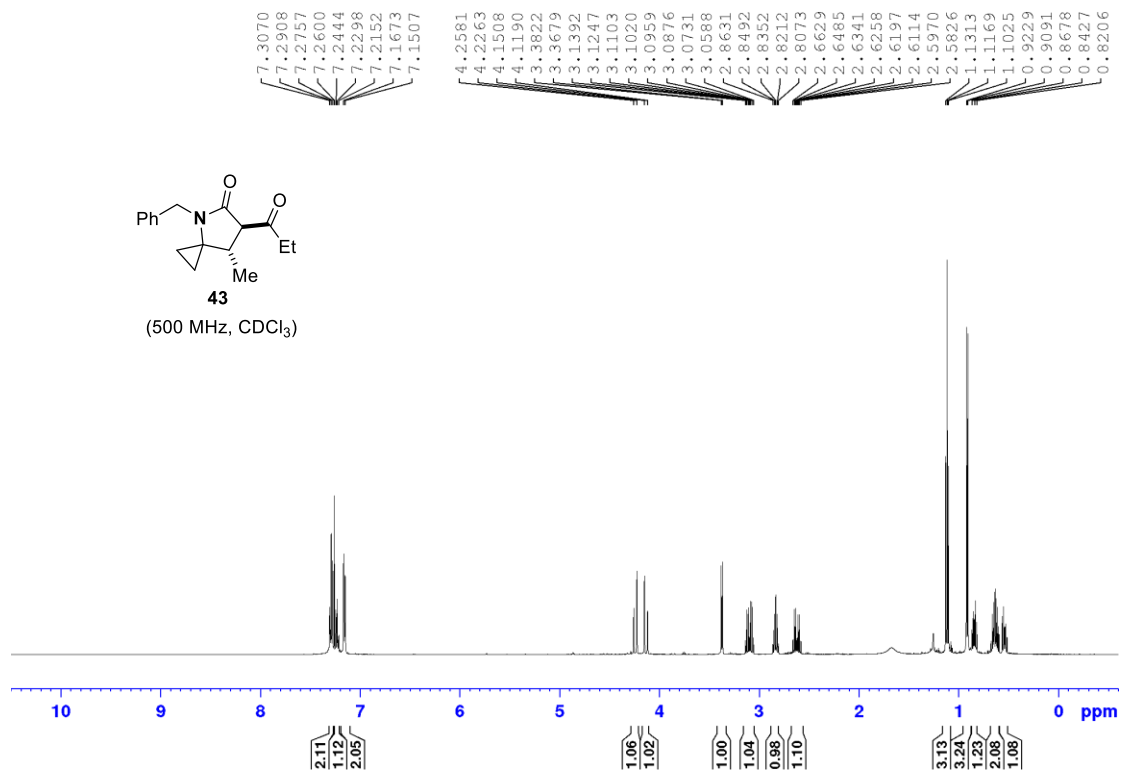


Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 31

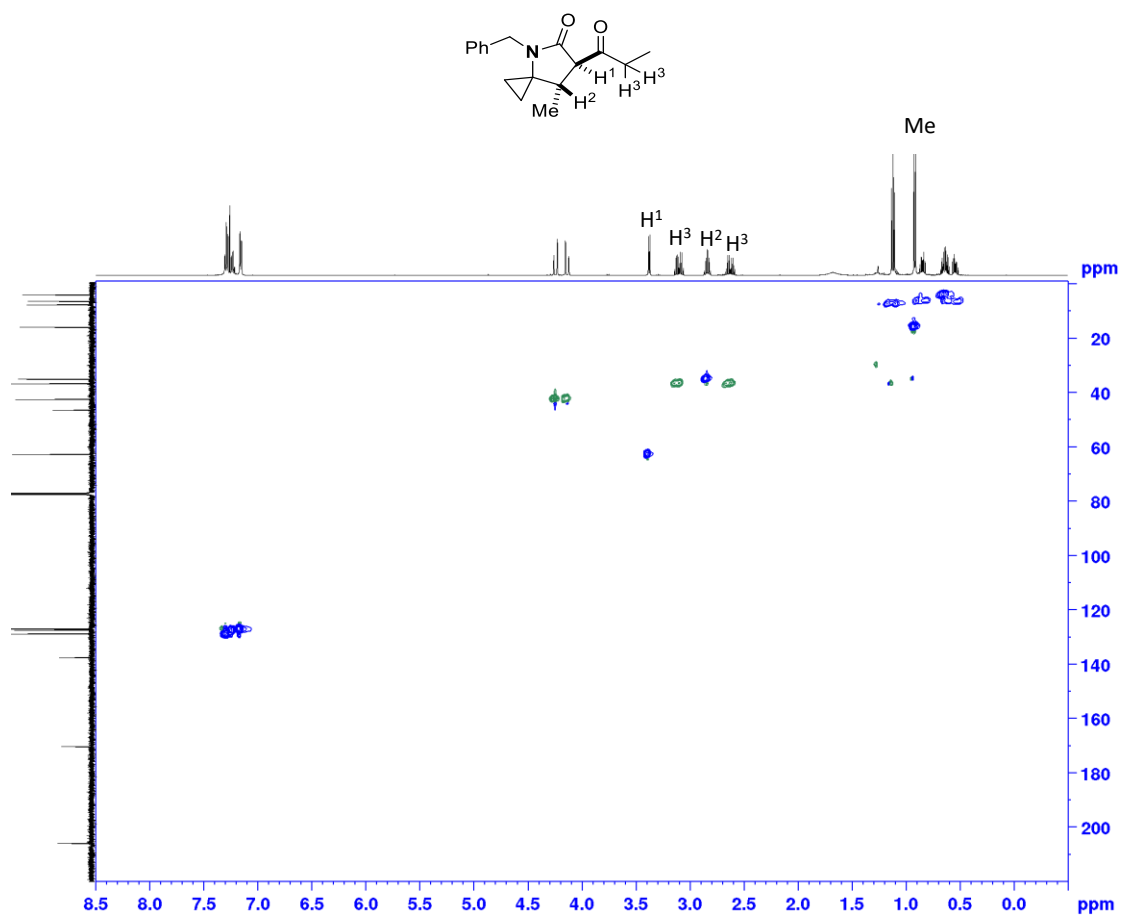


Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 31

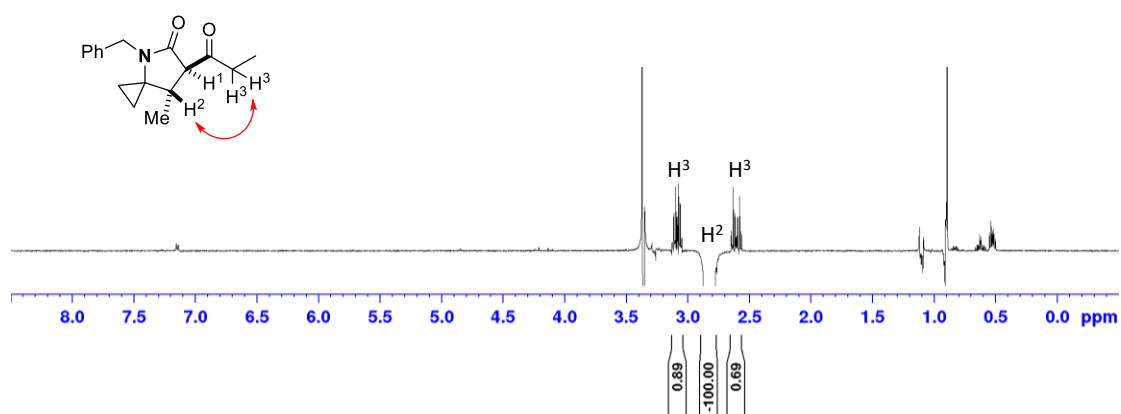
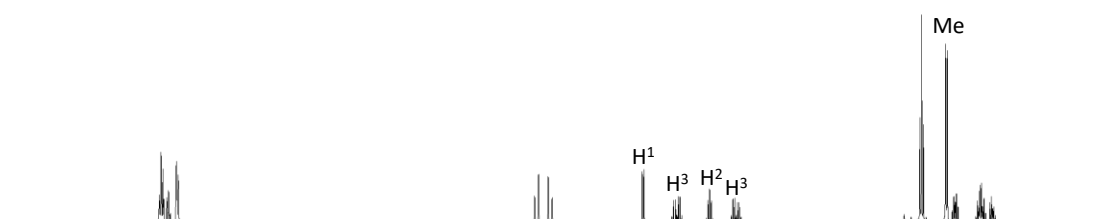
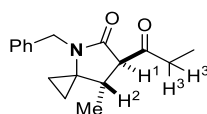


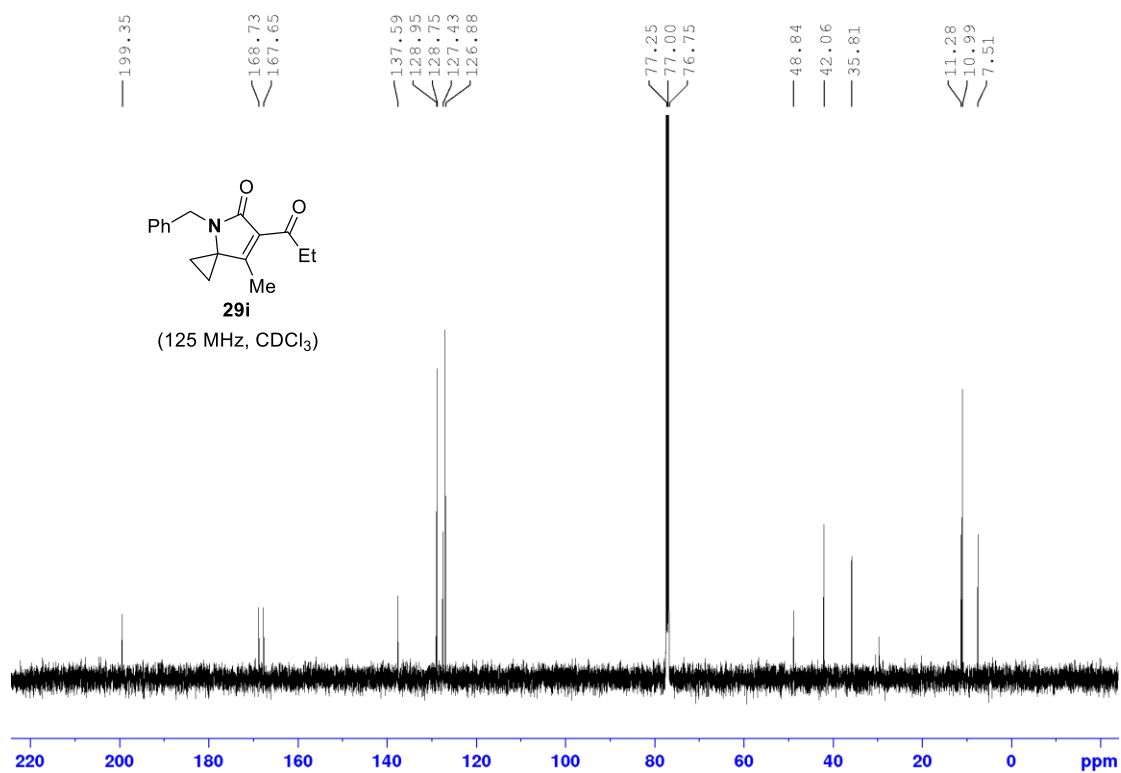
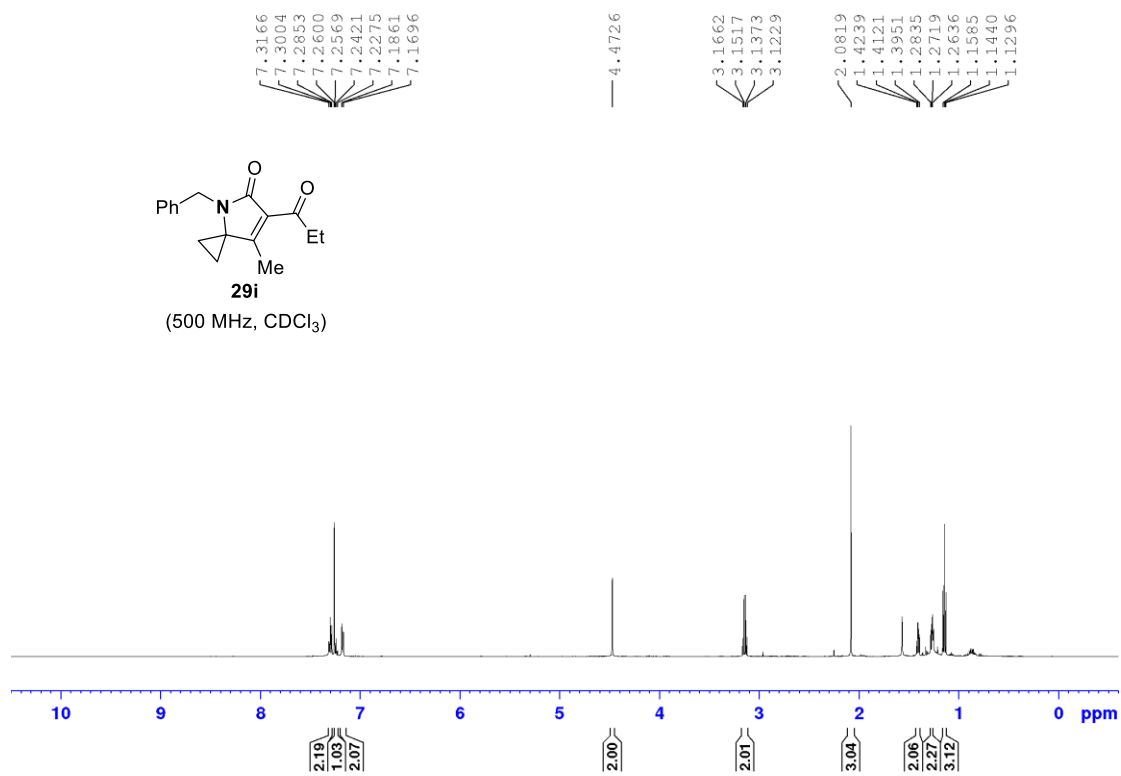


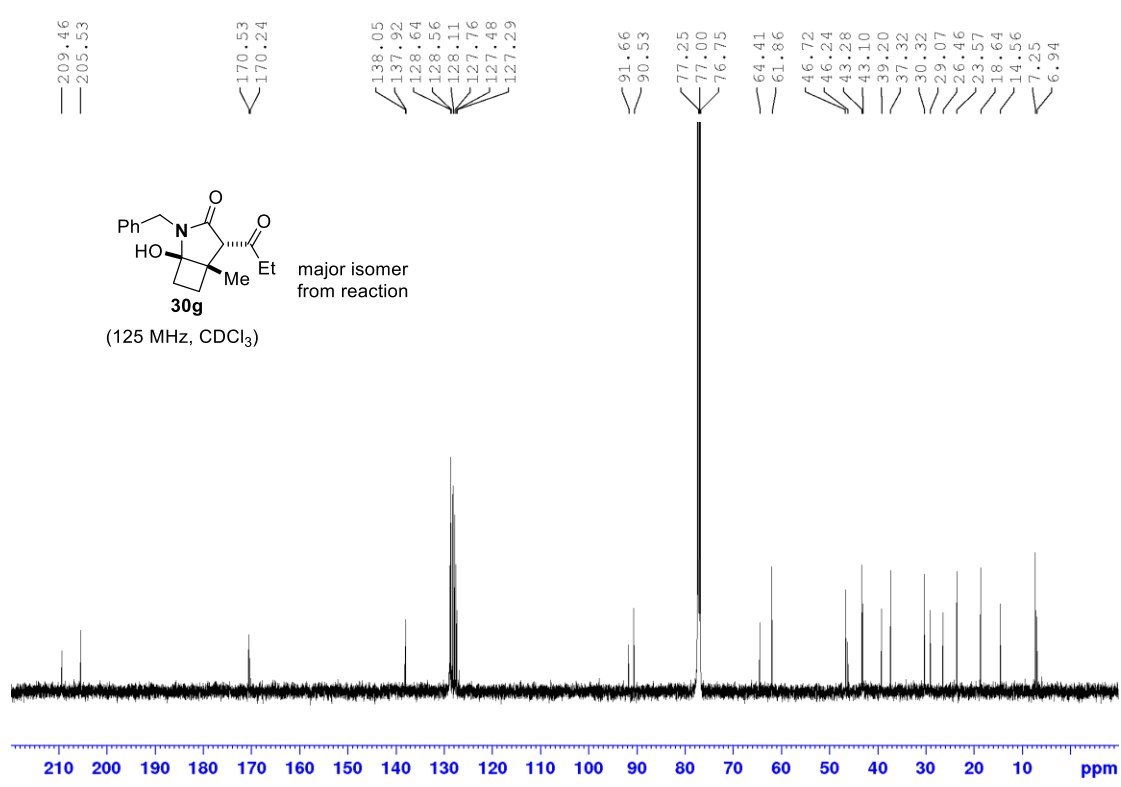
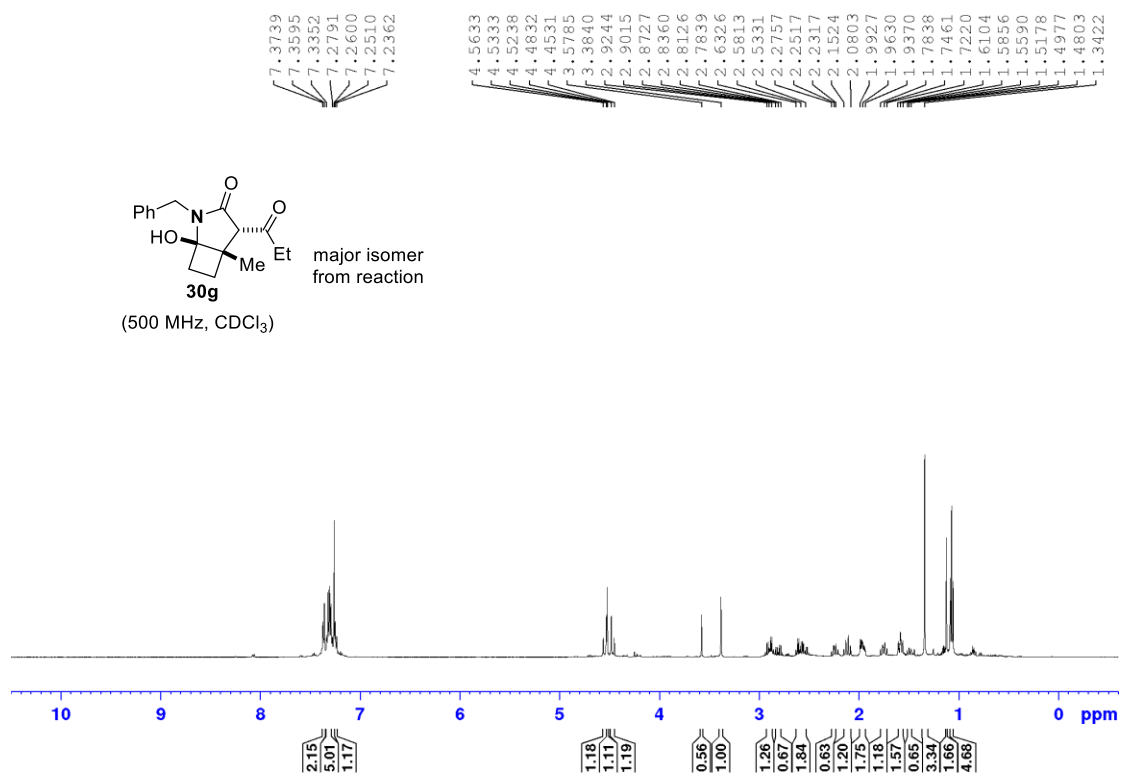
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 43



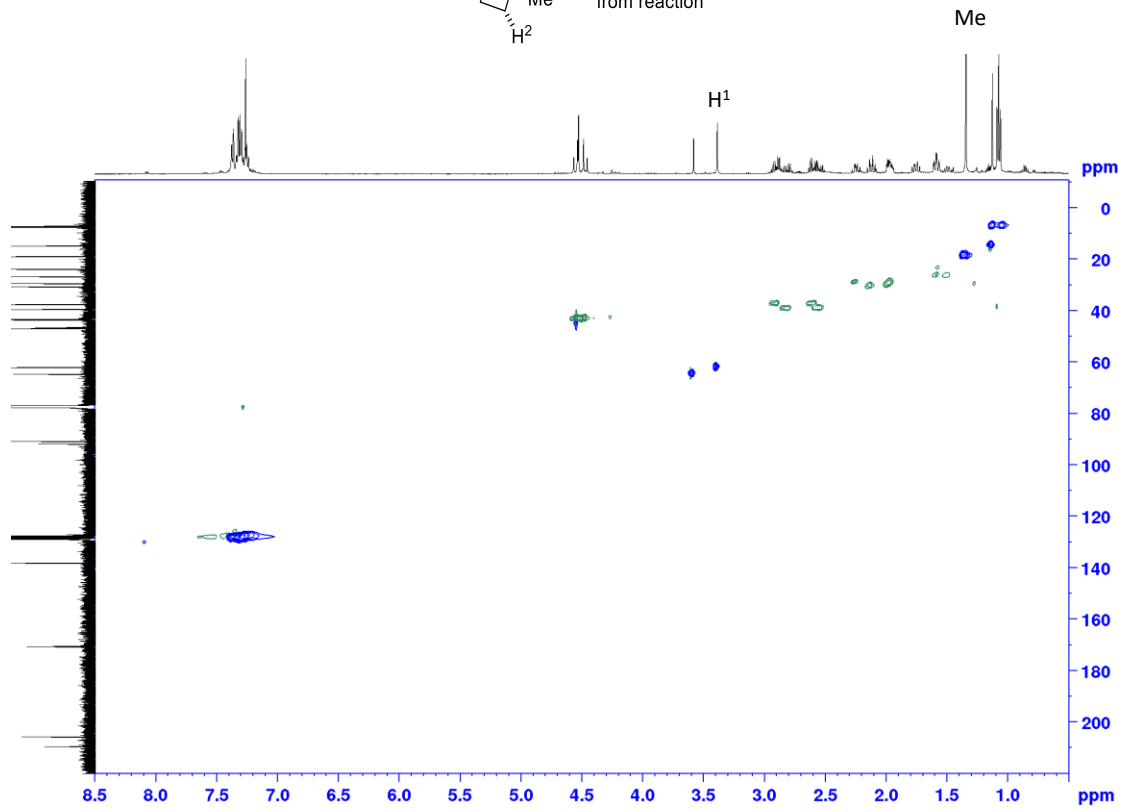
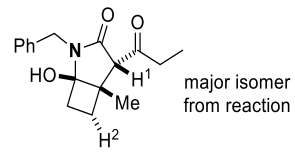
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 43



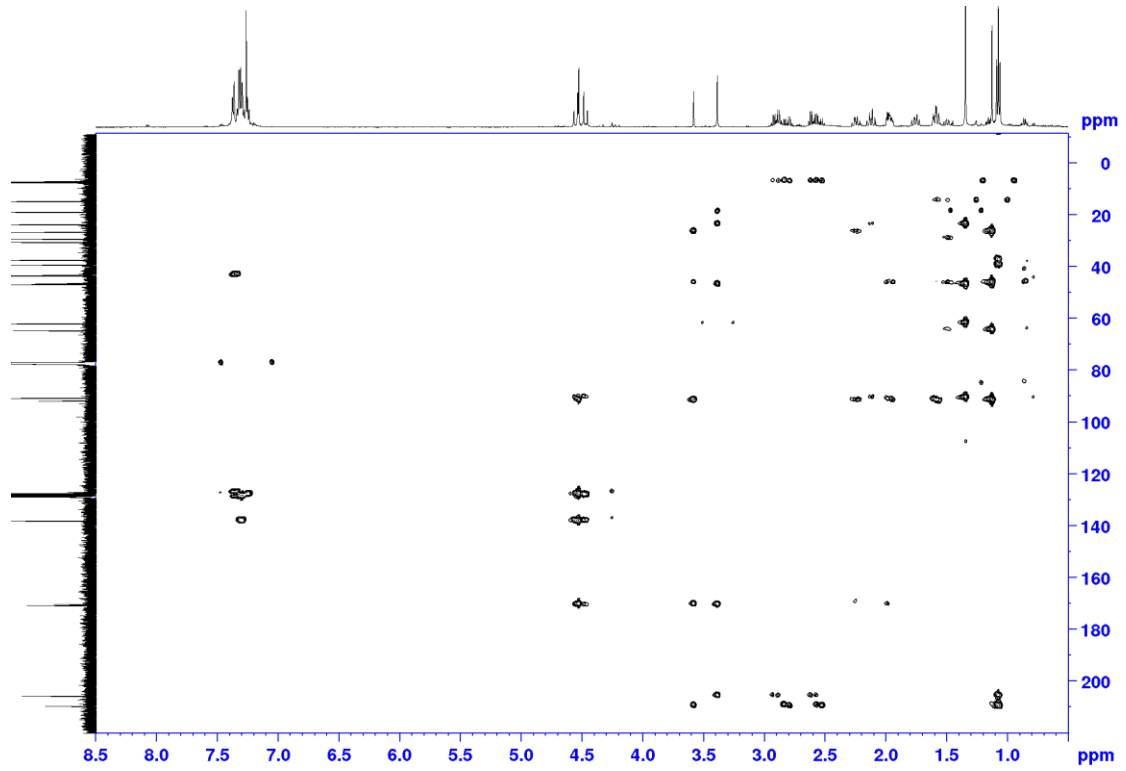
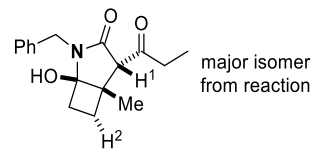




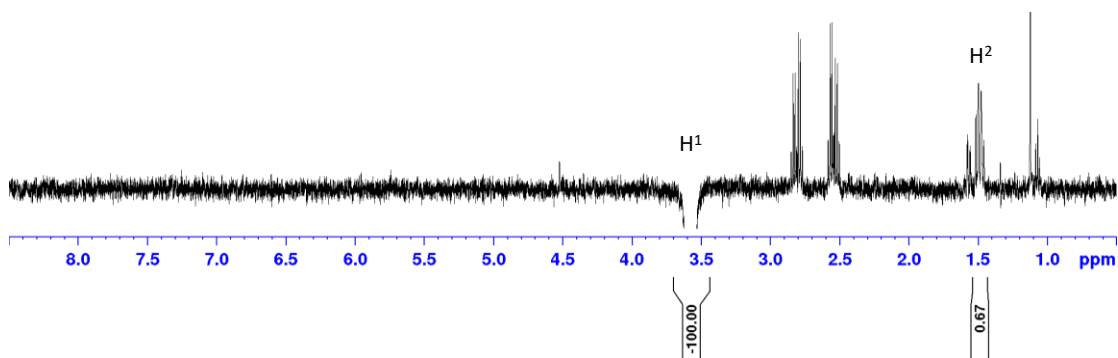
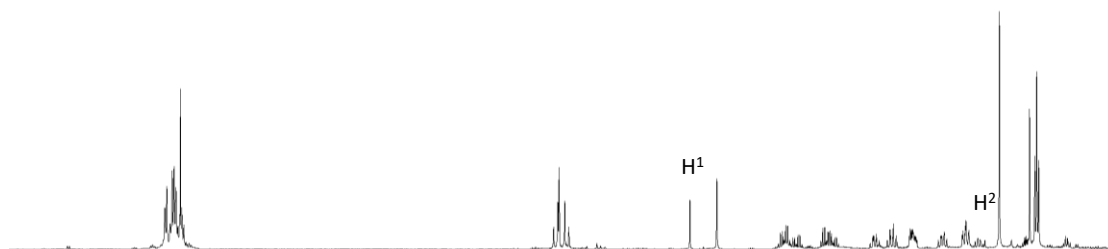
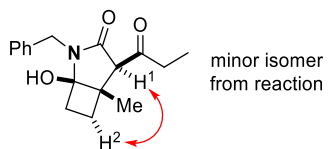
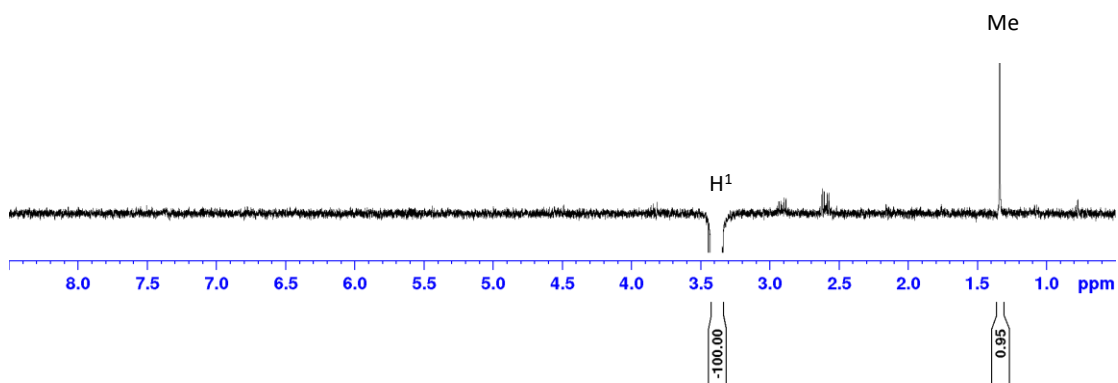
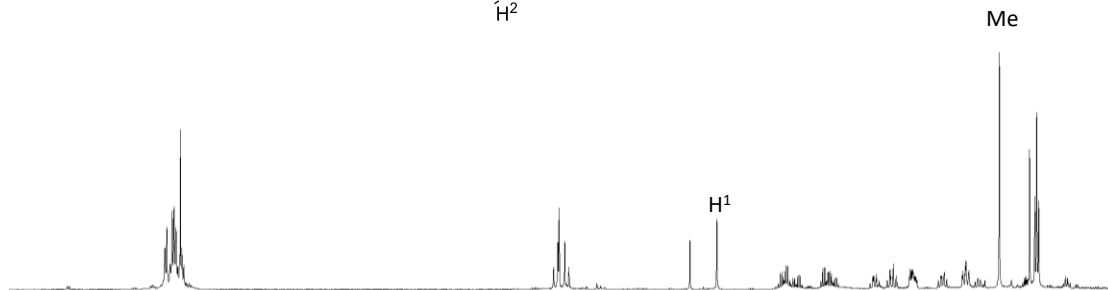
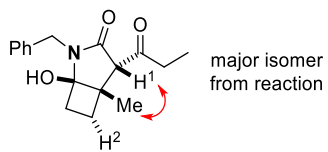
Αλληλεπιδράσεις HSQC της ένωσης 30g

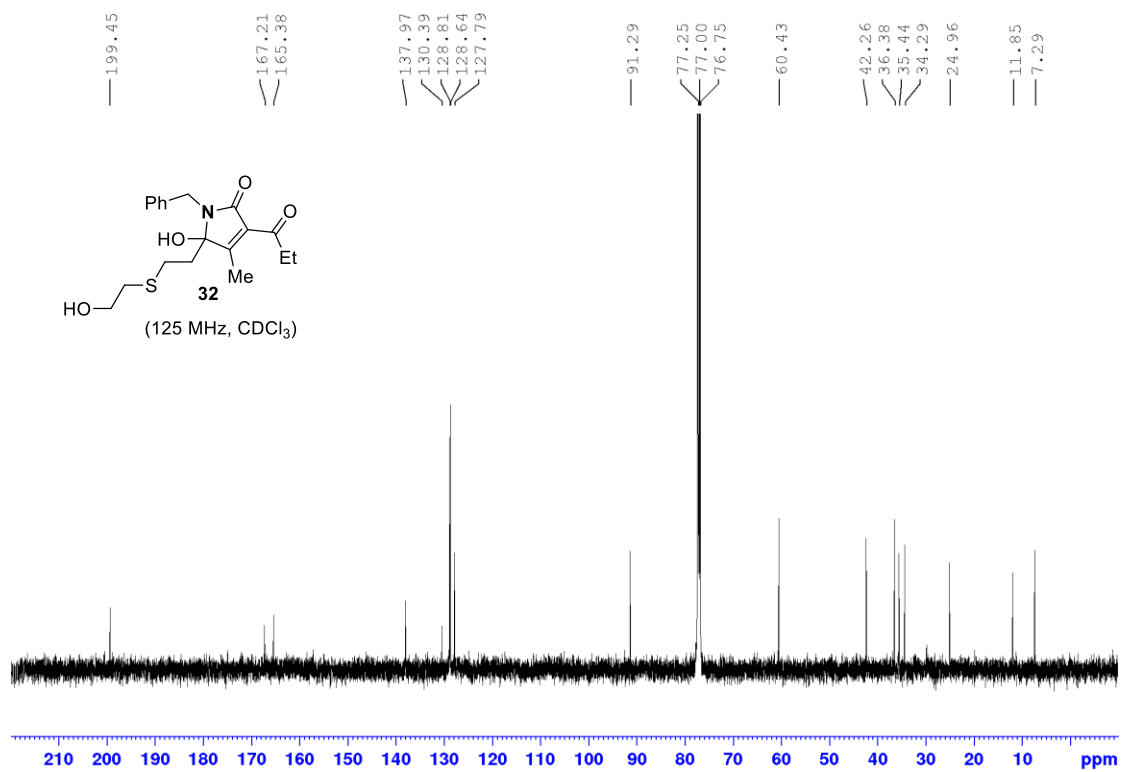
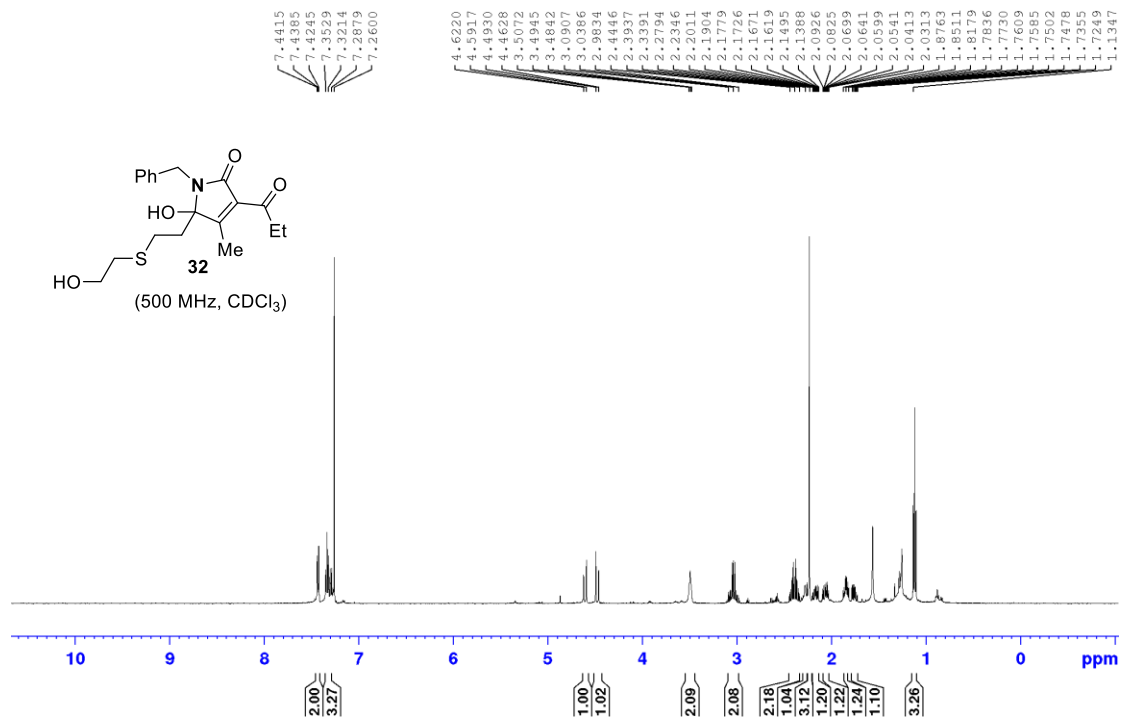


Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 30g

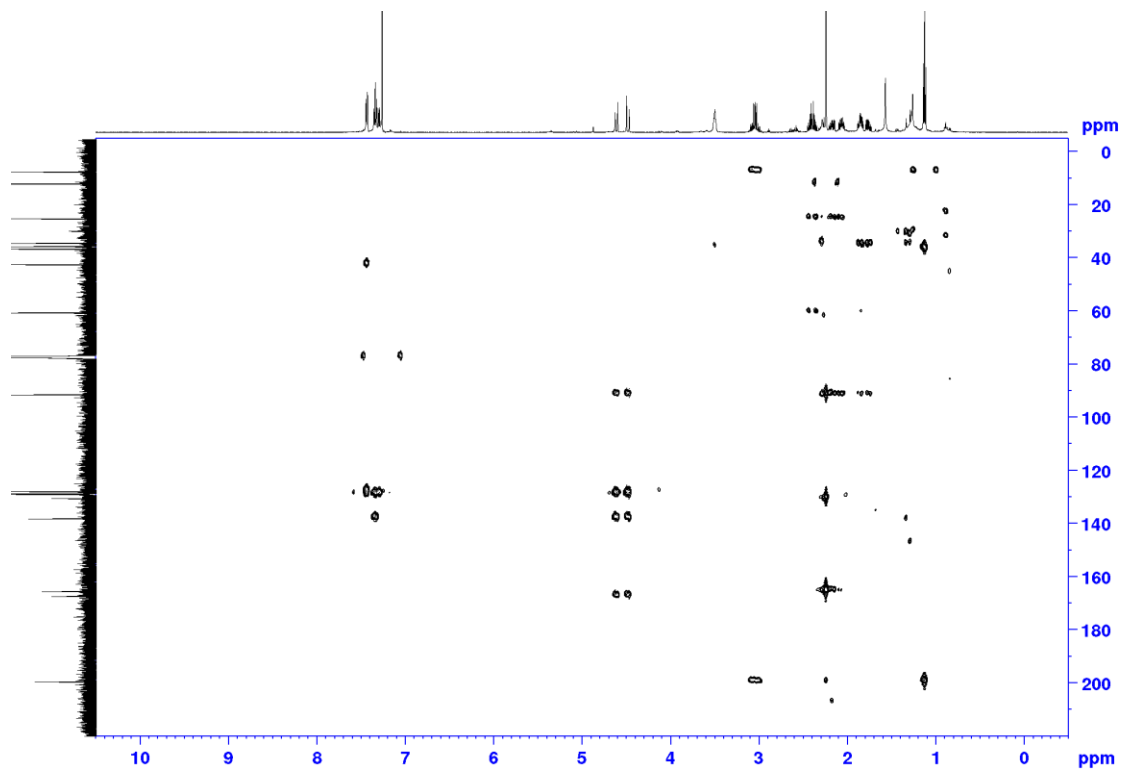
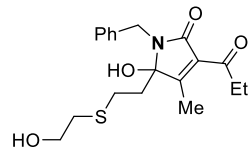


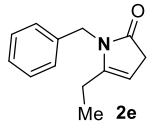
Χαρακτηριστικές αλληλεπιδράσεις NOE της ένωσης 30g



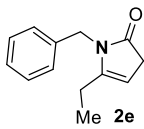
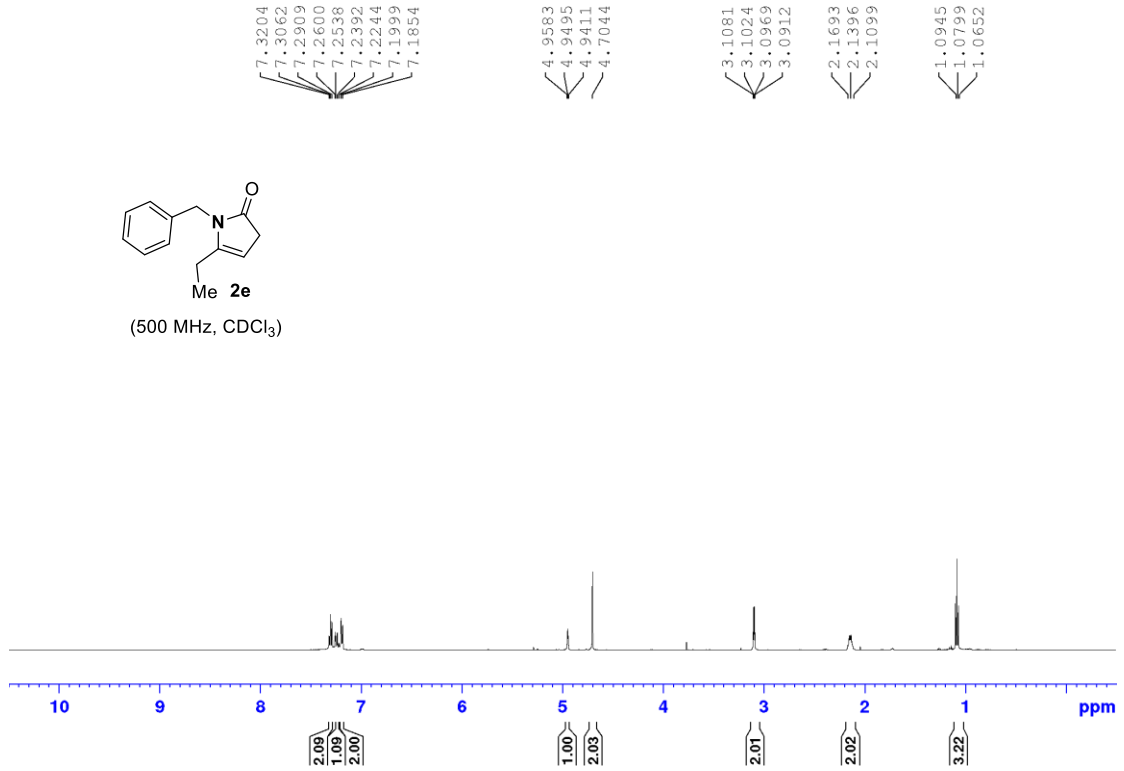


Αλληλεπιδράσεις HMBC της ένωσης 32

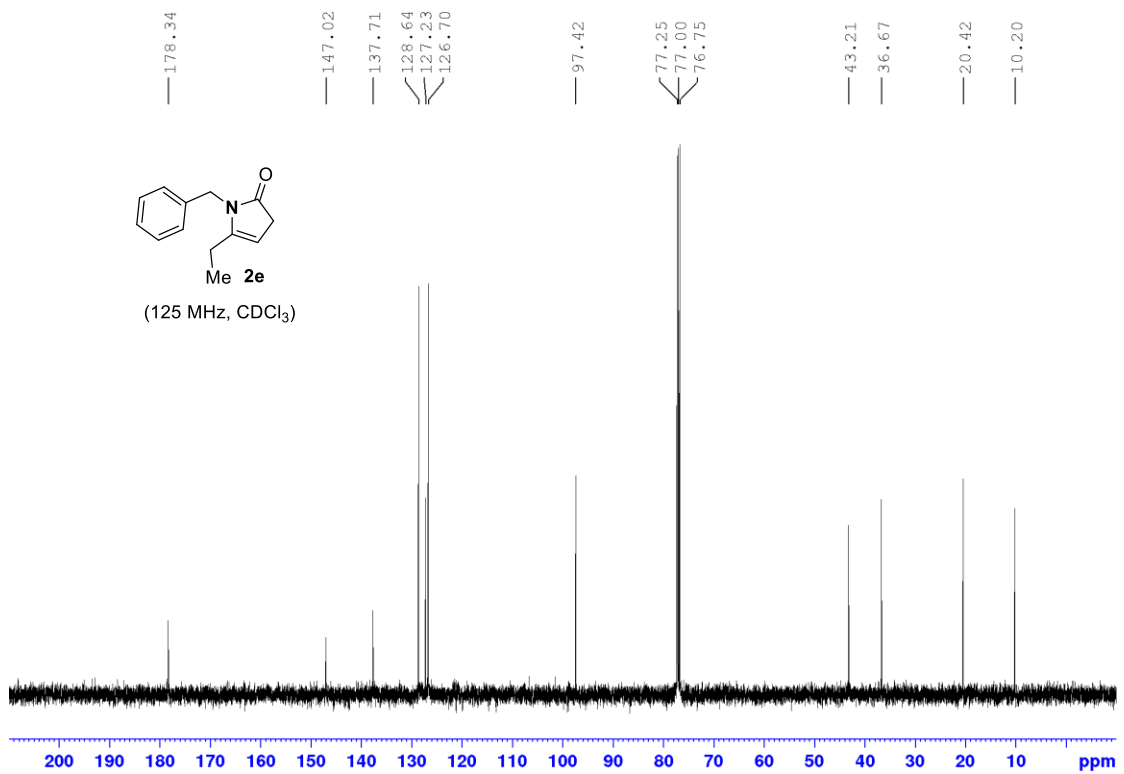


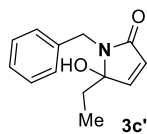


(500 MHz, CDCl₃)

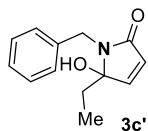
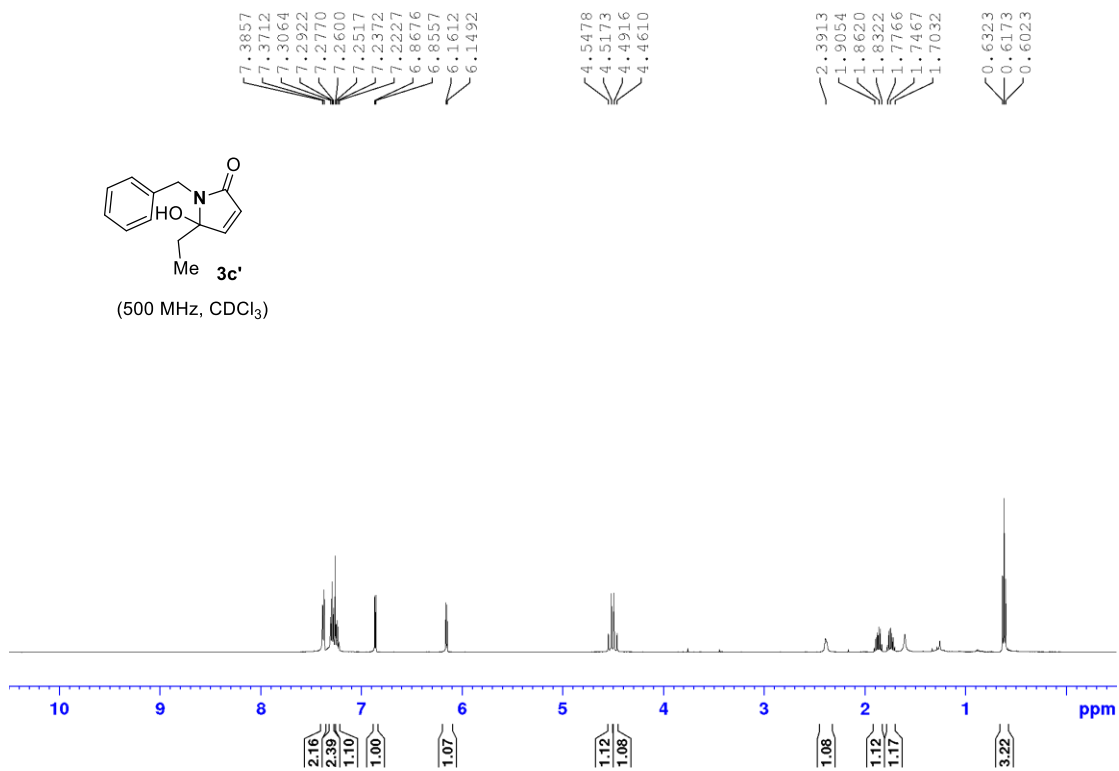


(125 MHz, CDCl₃)





(500 MHz, CDCl₃)



(125 MHz, CDCl₃)

